FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N° 146 coll. 2

**THÈSE**

pour le

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

par

ALAIN POMPIDOU

né le 5 Avril 1942 à Paris

Attaché Assistant d'Histologie-Embryologie

à la Faculté de Médecine de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28-2-1968

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LYMPHOCYTOSE PÉRIPHÉRIQUE ET DE LA PHAGOCYTOSE "IN VITRO" AU COURS DE LA MALADIE LUPIQUE

Président : Monsieur F. DELBARRE · Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N° 146 coll. 2

**THÈSE**

pour le

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

par

ALAIN POMPIDOU

né le 5 Avril 1942 à Paris

Attaché Assistant d'Histologie-Embryologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28-2-1968

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LYMPHOCYTOSE PÉRIPHÉRIQUE ET DE LA PHAGOCYTOSE "IN VITRO" AU COURS DE LA MALADIE LUPIQUE

Président : Monsieur F. DELBARRE - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Caihala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Gailliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis D., Pièdelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen ..... Daniel Bargeton
1er Assesseur ..... Georges Brouet
2e Assesseur ..... Jean Gosset

## I. — PROFESSEURS

### 1o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | Delmas (A.) |
| » | Huard (P.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | Delarue (J.) |
| Anesthésiologie | Vourc'h (G.) |
| Bactériologie et virologie | Tournier (P.) |
| Biochimie médicale | Jayle (M.-F.) |
| — | Polonovski (J.) |
| — | Desgrez (P.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | Malmejac (J.) |
| Biologie médicale | Fauvert (R.) |
| Biophysique médicale | Bugnard (L.) |
| — | Dognon (A.) |
| — | Djourno (A.) |
| Cancérologie expérimentale | Mathé (G.) |
| Chimie pathologique | Schapira (G.) |
| Génétique fondamentale | Lejeune (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | Coury (Ch.) |
| Histologie et Embryologie | Tuchmann-Duplessis (H.) |
| — — | Coujard (R.) |
| Hygiène et médecine préventive | Boyer (J.) |
| Médecine du Travail | Desoille (H.) |
| Médecine légale, Droit médical et déontologie | Derobert (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | Fasquelle (R.) |
| Parasitologie | N... |
| Pathologie chirurgicale | Laurence (G.) |
| — | Kuss (R.) |
| — | Verne (J.M.) |
| Pathologie exotique | Brumpt (L.-C.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | Merklen (F.-P.) |
| Pathologie médicale | Laroche (Cl.) |
| — | Bricaire (H.) |
| — | Péquignot (H.) |
| Pathologie respiratoire | Turiaf (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | Maurice (P.) |
| Pharmacologie | Lechat (P.) |
| — | Boissier (J.-R.) |
| Physiologie | Bargeton (D.) |
| — | Parrot (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | Lepage (F.) |
| Radiologie médicale | Desgrez (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | N... |
| Thérapeutique | Lamotte (M.) |
| Thérapeutique appliquée | N... |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Anatomie | Cabrol (Ch.) |
| Anatomie anthropologique | Olivier (G.) |
| Anatomie pathologique | Nezelof (Ch.) |
| Bactériologie | Barbier (P.) |
| Biochimie médicale | Dreyfus (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | Bourlière (F.) |
| Parasitologie | Larivière (M.) |
| Pathologie expérimentale | Loeper (J.) |
| Physiologie | Dejours (P.) |
| | Scherrer (J.) |
| | Kellershohn (L.) |
| Physique médicale | Gougerot (L.) |
| | Roucayrol (J.-Cl.) |
| | Tubiana (M.) |
| Radiologie médicale | Fischgold (H.) |

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

| | MM. |
|---|---|
| Clinique carcinologique | Denoix (P.) |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | Redon (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | Soulié (P.) |
| — — (Boucicaut) | Lenègre (J.) |
| Beaujon | Lortat-Jacob (J.-L.) |
| Ciniques chirurgicales ..... | |
| — | Baumann (J.) |
| Cochin | Léger (L.) |
| Hôtel-Dieu | Patel (J.) |
| Saint-Antoine | Gosset (J.) |
| Salpêtrière | Sicard (A.) |
| Tenon | Olivier (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | Merle d'Aubigné (R.) |
| — — — — (Foch) | Padovani (P.) |
| — — — — (Beaujon) | Cauchoix (J.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | Fèvre (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | Dubost (Ch.) |
| Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) | Mathey (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | Duperrat (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | Decourt (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | Lamy (M.) |
| Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) | Huguier (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | Degos (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | Turpin (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | Mollaret (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | Delay (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | Bernard (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | Castaigne (P.) |
| Cliniques médicales ..... | |
| Bicêtre | Deparis (M.) |
| Broussais | Milliez (P.) |
| Cochin | N... |
| Hôtel-Dieu | Bariéty (M.) |
| Pitié | Dreyfus (G.) |
| Saint-Antoine | Conte (M.) |
| Saint-Antoine | Kourilsky (R.) |
| Saint-Antoine | Boudin (G.) |
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | Debray (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | Marie (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | Justin-Besançon (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) | Derot (M.) |
| Clinique néphrologique (Necker) | Hamburger (J.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | David (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | Garcin (R.) |
| Cliniques obstétricales ..... | |
| Baudelocque | Lacomme (M.) |
| Saint-Antoine | Merger (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | Varangot (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | Offret (G.) |
| — — (Cochin) | Bregeat (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | Aubry (M.) |
| Clinique de pédiatrie (Trousseau) | Mozziconacci (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | Thieffry (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) | Brouet (G.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | Michaux (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | Coste (F.) |
| Clinique de rhumatologie (Lariboisière) | Sèze (S. de) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | Dechaume (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | Roux (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | Lemaire (A.) |
| Clinique toxicologique (F. Widal) | Judet (R.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | Gaultier (M.) |
| Clinique urologique (Cochin) | Aboulker (P.) |
| — — (Necker) | Couvelaire (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | Laplane (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | Domart (A.) |
| — — (Lariboisière) | Rouvrain (Y.) |
| — — (Pitié) | Rambert (P.) |
| — — (Rothschild) | Wolfromm (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) | Poilleux (F.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Hématologie | André (R.) |
| | Rousser (J.) |
| Hydrologie et climatologie | Giberton (A.) |

| | |
|---|---|
| Maladies infectieuses | **Bastin (R.)** |
| | **Azerad (E.)** |
| | **Bour (H.)** |
| | **Caroli (J.)** |
| | **Dreyfus (B.)** |
| | **Grossiord (A.)** |
| Médecine | **Lambling (A.)** |
| | **Launay (Cl.)** |
| | **Payet (M.)** |
| | **Perrault (M.)** |
| | **Siguier (F.)** |
| | **Worms (R.)** |
| Néphrologie | **Richet (G.)** |
| Neuro-chirurgie | **Le Beau (J.)** |
| Neurologie | **Lhermitte (F.)** |
| Neuro-psychiatrie | **Pichot (P.)** |
| Oto-Rhino-Laryngologie | **Maduro (R.)** |
| Pédiatrie | **Polonovski (Cl.)** |
| | **Royer (P.)** |
| Pneumo-Phtisiologie | **Kreis (B.)** |
| | **Meyer (A.)** |
| Rhumatologie | **Delbarre (F.)** |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie pathologique. | **Gouygou (Ch.)** | Maladies infectieuses. | **Dupont (V.)** |
| Bactériologie | **Christol (D.)** | Neuro-psychiatrie. | **Tardieu (G.)** |
| | **Cartier (P.)** | Pédiatrie | **Rossier (A.)** |
| Biochimie médicale | **Gonnard (P.)** | Physique médicale | **Coursaget (J.)** |
| | **Nordmann (J.)** | | **Gremy (F.)** |
| Biologie médicale | **Hartmann (L.)** | Physiologie | **Girard (Fr.)** |
| Chirurgie | **Cerbonnet (G.)** | Stomatologie | **Chaput (Mme A.)** |
| Hématologie | **Bilski-Pasquier (G.)** | | |

## III. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | **Hauduroy (P.) Pr. s. ch.** |
| Pathologie chirurgicale | **Rudler (J.) Pr. s. ch.** |

## IV. — PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|---|---|
| Hormonologie | **Moricard (R.)** |
| Statistique médicale et épidémiologique | **Schwartz (D.)** |
| Secrétaire général de la Faculté | **M. Lena (J.)** |
| Conseiller administratif | **Mlle Chaintreuil (G.)** |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque | |
| Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | **M. le Docteur Hahn (A.)** |
| | **Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.)** |
| Conservateurs | **Mmes Contet (J.), Forget (F.),** |
| Bibliothécaires | **Mlles Durozoy (M.-F.), Roberge (D.), Dr Schiller (J.)** |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0089

A mon grand-père Pierre CAHOUR
*Ancien médecin chef de l'Hôpital de Château-Gontier*

A mon grand-père Léon POMPIDOU

A mon Père

A ma mère

A mes camarades depuis plus de dix ans,

Jean-Marie BERTHO
Alain BODROS
Jean-Paul GIROUD

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Clinique Rhumatologique*
*A la Faculté de Médecine de Paris.*

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Son dynamisme, son esprit plein de rigueur et de générosité, lui ont permis de concilier les exigences de la pratique clinique et de la Recherche Médicale. Pas à pas, depuis plus de cinq ans, il nous a préparé par ses conseils éclairés à une Recherche en pleine évolution.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde admiration et de notre reconnaissance.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé Berthold SCHRAMM

*Biologiste des Hôpitaux.*

Depuis bientôt dix ans, il nous a dirigé au cours de nos études.

Son intelligence pénétrante, son enseignement précis, son enthousiasme, la grande disponibilité de son esprit nous ont conduit à nous attacher aux disciplines histologiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère admiration et de notre plus profonde gratitude.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur René COUTEAUX

*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Cytologie et d'Histologie*
*à la Faculté des Sciences de Paris.*

Son enseignement, riche en analyse critique, nous a montré l'étendue des difficultés qui surgissent au moment où l'on peut aborder l'étude des structures intimes de la matière vivante.

Qu'il trouve ici l'expression de notre plus profond respect.

A nos Maîtres de l'Externat

A Monsieur le Doyen Gaston CORDIER (in memoriam)
*Commandeur de la Légion d'Honneur,*
*Membre de l'Académie de Médecine,*
*Professeur de Clinique Chirurgicale.*

A Monsieur le Docteur Raymond VILAIN
*Chirurgien des Hôpitaux.*

A Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE
*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux.*

A Monsieur le Professeur Pierre SOULIE
*Officier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Clinique Cardiologique.*

A Monsieur le Professeur Jean CANIVET
*Chevalier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,*
*Médecin des Hôpitaux.*

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD
*Commandeur de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Clinique des Maladies du Sang.*

A Monsieur le Professeur Jacques CAROLI
*Officier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Clinique Médicale.*

A Monsieur le Professeur Florent COSTE

*Commandeur de la Légion d'Honneur,*
*Membre de l'Académie Nationale de Médecine,*
*Professeur de Clinique Rhumatologique.*

A Monsieur le Professeur Henri BRICAIRE

*Officier de la Légion d'Honneur,*
*Professeur de Médecine interne et d'Endocrinologie,*
*Médecin des Hôpitaux.*

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus vive gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris.

A tous ceux auprès desquels j'ai pu m'enrichir au cours de mes années d'études. Ils m'ont toujours réservé un accueil sympathique avec un esprit attentif.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bernard AMOR

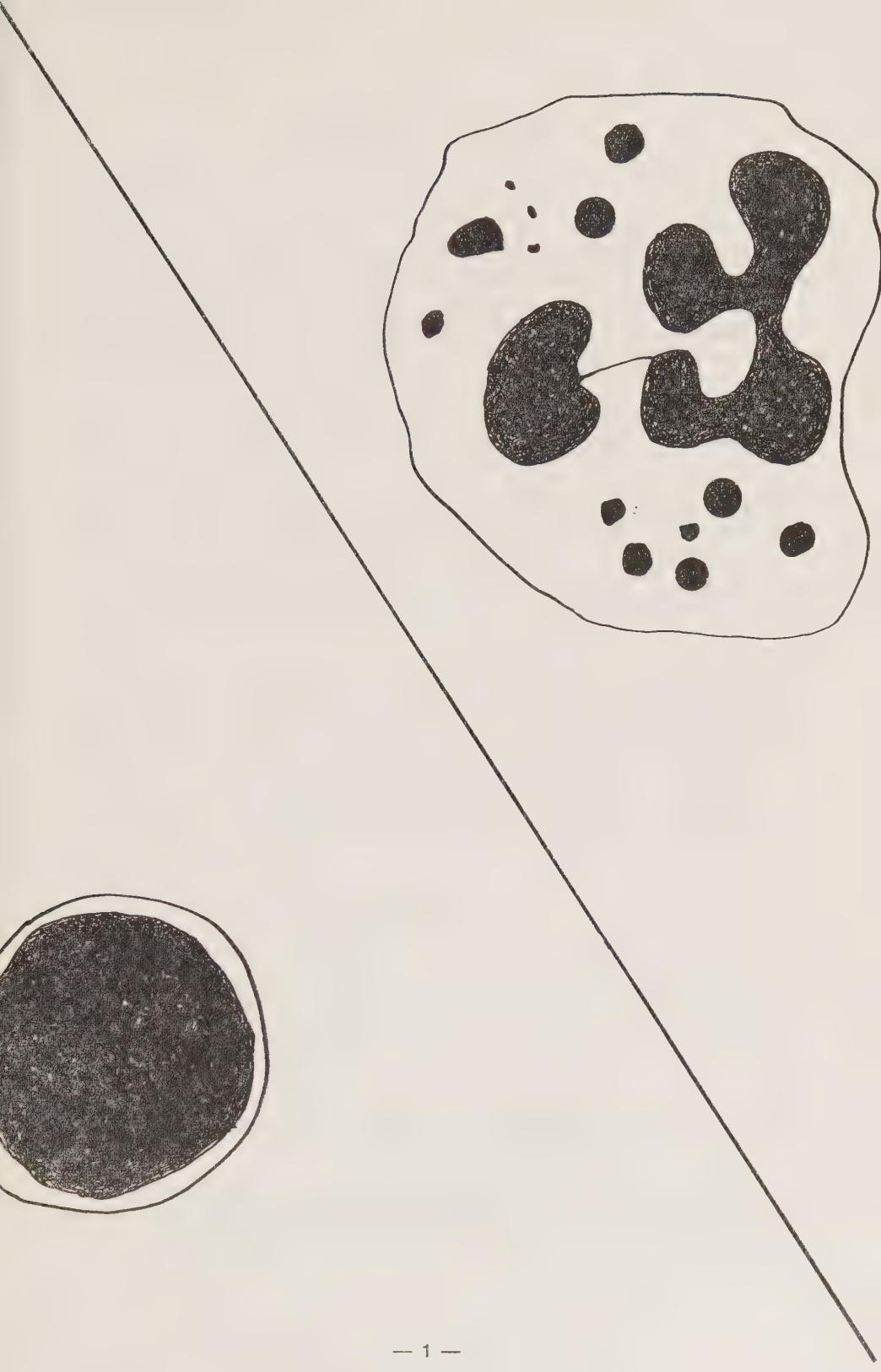
A Monsieur le Docteur Henri BROUILHET

A Madame KAHAN, *Docteur en Médecine, Licenciée ès Sciences*

A Mesdemoiselles

Nicole HUBERT-MEYNIER, Annick LELOUP

A tous ceux et celles de la Clinique Médicale et du Centre de Recherche sur les Maladies ostéo-articulaires de l'Hôpital Cochin. dont la collaboration m'a été d'un précieux secours. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus vive reconnaissance.



# INTRODUCTION

*Maladie énigmatique, le Lupus Erythémateux Disséminé (L.E.D.), décrit en 1850 par CAZENAVE, est considéré depuis Klemperer, Pollack et Boehr, en 1942, comme une maladie du tissu collagène, dont les lésions se manifestent par un dépôt de substance fibrinoïde, une sclérose collagène, des foyers nécrotiques avec formation de corps basophiles, enfin un épaississement de l'endothélium vasculaire et des basales.*

*A ces caractères histopathologiques, on ajoute pour une définition actuelle plus complète, l'existence du phénomène L.E. illustré par la présence de cellules de Hargraves.*

*Expression d'un conflit immunitaire, la cellule de Hargraves signe le diagnostic, mais la nucléophagocytose n'a pas seulement un intérêt pour le diagnostic : il se situe au centre même de la maladie et des problèmes posés.*

*La cellule de Hargraves est un polynucléaire neutrophile qui a phagocyté tout ou partie d'un noyau homogénéisé par des anticorps antinucléaires sériques.*

*C'est au sein de ce système que le lymphocyte joue un rôle particulier.*

*L'étude du lymphocyte et du polynucléaire est alors fondamentale pour comprendre la nature de la Maladie Lupique, celui-là en tant que reflet de la mise en jeu du système immunitaire, celui-ci comme élément doué de phagocytose. Ces deux cellules apparaissent alors comme les deux protagonistes dans une partie qui se joue entre noyaux homogénéisés et polynucléaires phagocytants.*

*Mais le noyau du polynucléaire n'est que la victime des facteurs sériques d'homogénéisation dont la formation dépend des éléments cellulaires de l'immunité.*

*Quel est le rôle joué par les lymphocytes ?*

*Quel est celui des polynucléaires ?*

*Il est difficile de répondre dans l'état actuel de nos connaissances, mais il semble qu'à travers le phénomène L.E., se projettent non seulement les modifications de la lymphocytose périphérique, mais le comportement des polynucléaires pendant la phagocytose.*

*Ces données nous ont incité à étudier la Maladie Lupique à la lumière des données actuelles de la cytologie et de l'histophysiologie du système lymphoïde.*

*Le champ de nos connaissances a été, en effet, considérablement élargi ces derniers temps par les progrès de l'immunologie et de la cytophysiologie, c'est pourquoi nous avons jugé indispensable de les résumer d'abord.*

*La deuxième partie de notre travail fait état d'une comparaison entre la lymphocytose périphérique et les modifications de la vitesse de sédimentation pendant les poussées de la maladie : la normalisation de la Vitesse de Sédimentation (V.S.) va de pair avec l'élévation du nombre des lymphocytes, annonçant le début de la rémission de la maladie.*

*Le désir de mieux comprendre le phénomène de nucléophagocytose au cours du phénomène L.E. nous a fait comparer « in vitro » le comportement des granulocytes neutrophiles chez les sujets normaux et lupiques par la technique classique de la phagocytose des particules inertes d'encre de Chine.*

*Cette troisième partie de notre travail permet d'affirmer que le polynucléaire neutrophile est différent chez le lupique. A des dilutions faibles d'encre de Chine, alors que le neutrophile normal ne phagocyte pas, le polynucléaire lupique exerce généralement une phagocytose intense.*

*Certes, la phagocytose des particules inertes comme celles de l'encre de Chine, n'est pas comparable à celle d'un noyau homogénéisé, mais les deux phénomènes se retrouvent avec un certain parallélisme « in vitro » ; le mécanisme intime de l'activité phagocytaire est peut-être analogue dans les deux cas.*

*Des recherches faites avec des particules d'Acide Desoxyribonucléique, des précurseurs marqués, le microscope à contraste de phase et la microscopie électronique nous éclaireront sans doute sur la nature de l'accentuation de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles lupiques « in vitro ».*

*Une meilleure connaissance de l'activité phagocytaire du polynucléaire lupique et des moyens capables d'inhiber ce phénomène pourront alors modifier le pronostic déjà amélioré de la Maladie Lupique.*

*La connaissance des facteurs d'inhibition de l'activité phagocytaire (chloroquine) ne sera cependant pas suffisante sans une meilleure connaissance des mécanismes qui régissent l'élaboration des anticorps antinucléaires, c'est-à-dire du système de régulation de la synthèse des anticorps en général, dont une perturbation paraît caractériser la Maladie Lupique.*

# PLAN

INTRODUCTION

*PREMIERE PARTIE :* **Données modernes sur le système lymphoïde.**

*Chapitre 1 :* Le lymphocyte : cytologie - cytochimie.

*Chapitre 2 :* Les ganglions lymphatiques : le centre germinatif, le système vasculaire.

*Chapitre 3 :* Les plaques de Peyer - les amygdales - La rate.

*Chapitre 4 :* Le thymus : thymocytes et lymphocytes. La « périphéralisation ».

*Chapitre 5 :* La dynamique lymphocytaire :

1) Durée de vie et circulation des lymphocytes.
2) La recirculation des petits lymphocytes : sa réalité.
3) Les voies de la recirculation.
4) Rôle des veinules post-capillaires.
5) Signification fonctionnelle de la recirculation.

*Chapitre 6 :* Lymphocyte et système immunitaire.

*DEUXIEME PARTIE :* **Applications à la Maladie Lupique.**

*Chapitre 1 :* Etude des cas cliniques.

*Chapitre 2 :* Etude biologique : Corrélations entre lymphocytose périphérique et vitesse de sédimentation des hématies.

*Chapitre 3 :* Résultat : Le signe du croisement des courbes.

*Chapitre 4 :* Discussion : Interprétation des diagrammes.

*Chapitre 5 :* Conclusion : Intérêt, pour le pronostic, de l'étude de la lymphocytose périphérique en fonction des poussées évolutives de la maladie.

*TROISIEME PARTIE :* **Recherches expérimentales : Etude de l'activité « in vitro », du granulocyte neutrophile dans la maladie lupique.**

« in vitro », du granulocyte neutrophile dans la maladie lupique.

*Chapitre 1 :* Matériel - Méthodes.

*Chapitre 2 :* Activité phagocytaire du granulocyte normal.

*Chapitre 3 :* Activité phagocytaire du granulocyte lupique.

*Chapitre 4 :* Mécanisme de l'activité phagocytaire et comportement singulier du polynucléaire lupique.

*Chapitre 5 :* Etude de l'inhibition de l'activité phagocytaire ; bases pour une application thérapeutique.

*CONCLUSION GENERALE.*

*PREMIÈRE PARTIE*

# données modernes sur le Système Lymphoïde

CHAPITRE PREMIER

## LE LYMPHOCYTE : CYTOLOGIE - CYTOCHIMIE

Pour les uns cellule multipotentielle, pour les autres, fin de lignée, le lymphocyte reste la cellule la plus ubiquitaire de l'organisme et, selon toute vraisemblance, une cellule en perpétuels remaniements.

Hewson semble avoir été le premier à décrire en 1770 la présence de lymphocytes dans le sang.

La définition exacte en revient à James (1846) et Maximow (115) est à l'origine de la première classification, distinguant dans la pulpe lymphoïde de la rate :

— les petits lymphocytes de diamètre 8 microns et au-dessous ;

— les moyens, de diamètre 8 à 12 microns ;

— les grands, plus de 12 microns.

Nous nous attacherons essentiellement à l'étude cytologique du petit lymphocyte, car c'est l'élément dont la reconnaissance prête le moins aux controverses et qui semble, à la lumière des travaux récents, jouer un rôle important dans les phénomènes immunitaires.

### CYTOLOGIE DU PETIT LYMPHOCYTE :

1° CYTOLOGIE CLASSIQUE :

Cette cellule arrondie de 6 à 10 microns de diamètre est aisément reconnaissable à son rapport nucléocytoplasmique élevé et à la petitesse de son noyau sphérique.

Le noyau fortement basophile est remarquable par ses blocs chromatiniens et par l'absence de nucléole visible aux techniques d'observation courante. Ce nucléole existe cependant.

Dans le cytoplasme, faiblement basophile, on retrouve un centrosome, des mitochondries, des granulations azurophiles dont la signification est discutée. La présence de vacuoles est discutée.

Quant au système de Golgi, il est peu développé dans le petit lymphocyte. Mais si la cytologie classique permet une approche de la structure du petit lymphocyte, c'est la microscopie électronique qui précise le mieux les caractères des organites intracellulaires.

2° ULTRA STRUCTURE DU PETIT LYMPHOCYTE :

Les recherches dans ce domaine sont nombreuses.

En microscopie électronique, le petit lymphocyte apparaît comme une cellule au noyau pourvu d'un nucléole, d'une chromatine généralement fine, dont le cytoplasme entouré d'une membrane à prolongements pseudopodiaux, présente de nombreuses mitochondries et un appareil de Golgi très net. L'ergastoplasme est pratiquement sans structure lamellaire, réduit à de fins granules probablement ribosomiaux.

Les caractères de l'ergastoplasme du petit lymphocyte et ses rapports avec l'appareil de Golgi restent discutés.

3° PROPRIETES DES PETITS LYMPHOCYTES :

a) **La clasmatose :**

C'est l'émission, à la surface de la cellule, de petits diverticules amenés à se détacher et à tomber dans le milieu ambiant. La signification du phénomène reste imprécise.

b) **Motilité :**

C'est une propriété particulière et fondamentale des lymphocytes.

Observés pour la première fois par Ranvier (1875), ces mouvements ont fait l'objet de nombreuses études.

c) **Phagocytose :**

Elle n'existe pas pour les petits lymphocytes.

4° BIOCHIMIE DES LYMPHOCYTES :

Les travaux sur ce point sont nombreux. Les auteurs ont pu mettre en évidence dans les lymphocytes du glycogène, des protéines, des acides nucléiques et peut-être des lipides.

Sur le plan enzymologique, le lymphocyte contient les enzymes nécessaires aux différentes voies métaboliques ; le problème des phosphatases reste encore très débattu notamment quant à leur nature exacte et à leur siège.

Nous insisterons surtout sur la synthèse de l'Acide Desoxyribonucléïque (A.D.N.). Le petit lymphocyte n'a pas ce pouvoir, mais il peut se transformer en une cellule qui synthétise l'A.D.N.

C'est déjà aborder la physiologie du lymphocyte, mais avant d'en venir à la dynamique lymphocytaire, nous ferons un bref rappel de l'Histologie du système lymphoïde.

CHAPITRE II

## LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Sans détailler l'histologie générale du ganglion lymphatique nous rappellerons qu'il présente deux zones en coupe, l'une corticale. l'autre médullaire. Chacune, formée d'une partie dense cellulaire est entourée par des sinus clairs extrêmement contournés.

La partie dense. cellulaire, organisée en follicules dans la corticale, se résout en cordons dans la médullaire.

Les follicules apparaissent comme une zone homogène séparée de la capsule par les sinus marginaux. Ils sont constitués d'une couronne de petits lymphocytes entourant une aire centrale plus claire. riche en grands lymphocytes, en plasmocytes immatures, en macrophages constituant le centre germinatif.

**Le centre germinatif :**

C'est un élément clair entouré de petits lymphocytes dont l'importance impose une description particulière.

Décrit par Flemming en 1885. ce centre clair fut d'abord considéré comme le lieu de formation des lymphocytes. Il fut ensuite l'objet de nombreuses controverses : lieu de dégradation pour Latta (1922) centre de réactions aux toxiques pour Hellman (1921), du fait de la présence à son niveau de macrophages à noyau pycnotique (corps tingibles, de Flemming).

CONWAY (1937) (28) tenta de concilier les deux hypothèses en faisant des centres le siège d'une activité cyclique, mais ce sont les observations de RINGERTZ et ADAMNSON (1950) (152) qui ont mis l'accent sur son rôle immunologique.

Il serait capable de produire des lymphocytes immatures qui, sous l'influence d'une stimulation antigénique, se transformeraient en cellules plasmocytaires, capables elles-mêmes de synthèse d'anticorps. Cette hypothèse apparaît aujourd'hui confirmée par les marquages isotopiques réalisés par SLIETNER en 1964 qui ne confirme pas leur fonction lymphopoïétique.

Comme le soulignent CONGDON et HANNA (29), l'administration d'antigène ou d'adjuvant modifie le centre germinatif. Leur absence chez le fœtus, leur rareté chez les animaux « germ free », souligne le rôle des antigènes dans sa dynamique.

Des études récentes (THORBECK et coll. (175) et NOSSAL (132), 1964) suggèrent que les centres germinatifs représentent l'unité de mémoire des réactions immunitaires centrales et qu'ils

sont particulièrement mis en jeu dans la filtration et la rétention des antigènes au cours de la réaction immunitaire.

D'après GOOD et FINSTAD VI, les centres germinatifs, absents chez les amphibiens et les reptiles apparaissent chez les oiseaux, sous la dépendance, sans doute, de la bourse de FABRICIUS. Chez le poussin, ce système préside à la formation des cellules plasmocytaires, c'est-à-dire à la production d'immunoglobulines et d'anticorps.

Il existe chez le poussin un autre système lymphocytaire présent dans le sang périphérique, les ganglions et la rate et dépendant du thymus. Il interviendrait dans l'immunité cellulaire proprement dite. D'ailleurs la thymectomie chez le rat nouveau né et la souris, empêche le développement normal des petits lymphocytes périphériques et de l'immunité cellulaire, mais n'empêche ni le développement des centres germinatifs, ni celui des cellules plasmocytaires, ni la synthèse d'immunoglobulines (MILLER 1962 (121), GOOD et Coll. 1962 (69), WAKSMANN et Coll. 1962 (178), HUMPHREY 1964 (94). Centres germinatifs, différenciation plasmocytaire et synthèse d'immunoglobulines sont d'ailleurs normaux chez certains malades sans développement du thymus, ni des petits lymphocytes périphériques (NEZELOF et Coll. 1964 (129), DI GEORGE 1965 (44), LEE 1965).

Les mammifères possèdent sans doute des organes équivalents à la Bourse de Fabricius des oiseaux. Récemment, COOPER et Coll. 1965 (30) ont observé après ablation de l'appendice, et de toutes les plaques de PEYER chez des lapins irradiés ou nouveaux nés, une diminution de la capacité à produire des anticorps circulants, sans modification de l'immunité cellulaire. Ces résultats sont en faveur de l'assimilation des plaques de Peyer de l'intestin des mammifères à la Bourse de Fabricius des oiseaux (GOOD et FINSTAD, VI).

La structure histologique des centres germinatifs a été étudiée par YOFFEY et OLSON (189). Ils apparaissent au niveau des cordons médullaires des ganglions comme de petits nodules foncés, qui, au fort grossissement, se révèlent formés d'une zone centrale de grandes cellules entourée d'une zone très dense de petits lymphocytes.

La maturation des centres germinatifs se ferait avec déplacement vers la périphérie du ganglion (YOFFEY), ce qui rend compte de la possibilité, pour les lymphocytes de la couronne externe, d'entrer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Cette conception est encore discutée, de même que la dynamique exacte des lymphocytes dans les centres germinatifs.

**Etude des centres germinatifs au microscope électronique :**

Chez l'homme, LENNERT et Coll. (VI) ont étudié au niveau des amygdales, les catégories cellulaires localisées dans les centres

germinatifs peuvent être différenciés d'après les critères morphologiques de leurs organites. Ils peuvent être considérés comme un « pool » de cellules en voie de différenciation dont une partie peut produire des protéines à caractère d'anticorps.

Cet auteur a ainsi été amené à différencier les macrophages avec leurs débris nucléaires et les lymphocytes, de ce qu'il a appelé les « germinocytes », remarquables par la finesse de leur chromatine. Le germinoblaste, par contre, est une cellule de ce type mais distincte des précédentes par sa richesse en ribosomes et la grande taille de son nucléole situé près de la membrane du noyau.

Quant à l'immunoblaste, il ne diffère du germinoblaste que par sa plus grande richesse en élément figuré : il est plus grand, son appareil de Golgi est plus développé, son nucléole plus volumineux. Ces éléments diffèrent des cellules plasmocytaires par le fait qu'elles n'ont pas d'ergastoplasme. L'immunoblaste se situe donc à la frontière des deux types cellulaires : entre germinoblaste et plasmocyte : cela sur le plan purement structural.

Quoi qu'il en soit, si cette étude permet une meilleure approche du classement des types cellulaires du centre germinatif, elle pose seulement, sans le résoudre, le problème des inter-relations germinocytes-petits lymphocytes.

En conclusion : le centre germinatif, bien qu'entouré d'une couronne lymphocytaire, ne semble pas intervenir dans la lymphopoïèse. Mais, formé de cellules à potentialités multiples, il apparaît plutôt comme un foyer élaborant les cellules capables de répondre aux incitations des antigènes et déterminant ainsi des réactions spécifiques.

La phyllogénèse incite à penser qu'il existe des relations étroites entre les formations lymphoïdes du tube digestif et ces centres. Le thymus semble concerner plutôt la régularion de l'activité lymphocytaire de la rate, des ganglions et du sang périphérique. D'ailleurs, l'absence de thymus ne modifie pas l'aspect des centres germinatifs.

Par ailleurs, le ganglion dispose d'un système vasculaire sanguin et lymphatique particulier.

## SYSTEME VASCULAIRE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES :

### 1° LES VAISSEAUX LYMPHATIQUES :

Les vaisseaux afférents se vident dans un vaste sinus sous capsulaire situé directement sous la capsule. Le sinus cortical pénètre directement à travers les follicules lymphoïdes de la zone corticale et se transforme progressivement en sinus médullaire

au fur et à mesure qu'il s'insinue entre les cordons. Les sinus convergent ainsi vers le hile, se continuant par un vaisseau lymphatique afférent.

Les sinus du ganglion sont bordés de cellules réticulaires aplaties dont les prolongements peuvent venir partiellement obstruer leur lumière. Les cellules réticulaires sont entourées d'un tissu conjonctif extra-cellulaire, formé de fibres collagènes disposées dans une substance fondamentale, avec souvent une prédominance de fibres. Le conjonctif extra-cellulaire est facilement imprégné par le nitrate d'argent et donne la réaction de Schiff.

Une autre couche de cellules réticulaires s'étend sur cette couche conjonctive qui est ainsi véritablement prise entre 2 couches réticulaires. L'externe est en continuité avec le réticulum du ganglion et participe à sa constitution.

2° LES VAISSEAUX SANGUINS :

Les plus gros vaisseaux sanguins pénètrent au niveau du hile.

Les artérioles vont jusqu'aux follicules corticaux où elles se résolvent en plexus capillaires qui se groupent en veinules, remarquables par l'épaisseur de leur couche endothéliale, adjacente à une couche conjonctive. La paroi des vaisseaux est infiltrée de petits lymphocytes, qui traversent (GOWANS, KNIGHT) (75) la paroi du vaisseau du sang périphérique vers le parenchyme ganglionnaire. On en trouve souvent à l'intérieur même des cellules endothéliales, à la différence des monocytes et des granulocytes qui, au cours des états inflammatoires, passent aussi la barrière capillaire, mais toujours **entre** les cellules et jamais à travers elles.

Quant au rôle des veinules post-capillaires, il sera envisagé avec l'étude de la dynamique lymphocytaire. Citons enfin l'existence de ramifications artérielles pour les cordons et les centres germinatifs, et de petits vaisseaux pénétrant le ganglion par sa convexité à travers la capsule, enfin de fibres nerveuses non myélinisées, pénétrant le ganglion au niveau du hile et dont le rôle semble essentiellement vaso-moteur.

Telle est la structure du ganglion lymphatique. Elle est comparable à celle des plaques de Peyer et de l'amygdale.

## 1° LES PLAQUES DE PEYER :

En plus grand nombre dans la région proximale de l'iléon, elles ressemblent aux follicules des ganglions.

Elles contiennent souvent des centres germinatifs et chaque plaque est constituée d'une centaine de follicules agrégés les uns aux autres ; elle est séparée de la lumière intestinale uniquement par la couche épithéliale. Elles poussent parfois des prolongements vers la sous-muqueuse, effondrant la musucularis mucosae. Elles sont essentiellement constituées de lymphocytes disposés sur un réseau réticulaire comme le ganglion. Elles disposent seulement de capillaires lymphatiques efferents.

## 2° LES AMYGDALES :

Leur constitution est semblable à celle des ganglions lymphoïdes et de la substance blanche de la rate. Elles sont surtout remarquables par leur revêtement épithélial et par l'existence de cryptes et c'est à leur niveau que l'association de l'endoderme digestif et du tissu lymphoïde est la plus étroite. L'épithélium digestif, spécialement au niveau des cryptes, est envahi par de nombreux lymphocytes. Beaucoup de grands lymphocytes quittent l'organisme par le sysfème digestif (GOWANS et KNIGHT) (75).

Il existe certainement un autre courant lymphatique dirigé, par la voie des vaisseaux efferents, vers le système veineux de la base du cou.

A côté des ganglions lymphatiques, des Plaques de Peyer, des amygdales qui sont les organes lymphoïdes purs, la rate est un organe très différent.

## 3° HISTOLOGIE DE LA RATE :

Cet organe vasculaire est remarquable par sa double structure, la pulpe blanche et la pulpe rouge.

Nous nous bornerons à rappeler la structure de celle-là qui apparaît constituée d'une part de gaines lymphatiques périvasculaires et d'autre part de follicules lymphoïdes.

Ces follicules ou corpuscules de Malpighi ressemblent étroitement à ceux des ganglions ; ils ont un centre germinatif. L'apparition de ces centres de la rate se fait sur un rythme différent selon que l'individu est élevé ou non dans des conditions aseptiques (2).

CHAPITRE IV

## LE THYMUS

A l'inverse des autres organes lymphoïdes, le thymus acquiert son plein développement avant la naissance. Il présente ensuite une involution, les septa s'épaississent, les petits lymphocytes de la corticalité sont rapidement remplacés par des lipides.

Le cortex est constitué d'une couche de cellules réticulaires anastomosés en réseau serré qui disparaît parfois derrière un écran de lymphocytes qui forment un véritable manteau à la médullaire, mais ne semblent pas, tout au moins chez l'homme, jamais s'organiser en centres germinatifs.

Les rapports entre lymphocytes et thymocytes ont donné lieu à de nombreux travaux.

### 1° THYMOCYTES ET LYMPHOCYTES :

On ne peut guère les distinguer que par leur physiologie, le thymocyte étant incapable de la locomotion amiboïde caractéristique du petit lymphocyte normal (IV).

La teneur du thymocyte en glycogène, forte à la naissance, diminue pendant la croissance ; le lymphocyte normal, contient du glycogène mais en moins grande quantité que le lymphocyte leucémique par exemple.

Il n'existe pas, en définitive, de distinction nette entre les petits lymphocytes du thymus, du sang périphérique, et des organes lymphoïdes. Les travaux les plus intéressants concernant les rapports thymocytes-lymphocytes reposent sur les méthodes d'études isotopiques. Après marquage in vivo par la thymidine tritiée des cellules du thymus sont transfusées à de jeunes rats : deux semaines plus tard, des petits lymphocytes marqués sont retrouvés dans le canal thoracique.

Par ailleurs, SCHOOLEY et KELLY en 1964 (163) ont thymectomisé des rats âgés de une à quatre semaines. Ils constatent soixante jours plus tard que le renouvellement des cellules obtenues par drainage du canal thoracique est environ le tiers de celui des témoins opérés non thymectomisés. Il semble donc qu'il y ait essaimage des thymocytes du thymus vers le canal thoracique.

Cette voie d'essaimage vers le canal thoracique n'est cependant pas isolée.

Après transfusion de cellules thymiques marquées, on retrouve des cellules marquées dans la pulpe rouge de la rate (DIDERHOLM, 1961) (43), et en moins grand nombre dans la moelle osseuse (EVERETT et Coll., 1964) (55-56). Après introduction directe de thymidine tritiée dans le thymus in vivo, on retrouve des cellules marquées dans la rate et les ganglions lymphatiques (NOSSAL, 1964) (132-132 bis).

Enfin, SAINTE MARIE et LEBLOND en 1964 (159), ont mis l'accent sur la migration de cellules thymiques vers le sang circulant. En effet, le thymus de rats de 10 semaines contient au sein de la médullaire, des cellules animées in vivo de mouvements amiboïdes. Ce phénomène a été confirmé par DE BRUYN (14).

Les petits lymphocytes produits en grand nombre dans la corticale, passent dans la médullaire où ils sont animés de mouvements amiboïdes. On retrouve là des espaces tantôt vides et collabés, tantôt remplis de petits lymphocytes dont beaucoup ont une activité de diapédèse. Allant jusqu'à traverser la paroi des vaisseaux médullaires, essentiellement constitués de veinules. Les petits lymphocytes entrent ainsi dans le torrent sanguin.

Ainsi se trouve affirmé le concept de la « périphéralisation ».

2° LA « PERIPHERALISATION » :

Un certain postulat consiste à présenter le thymus comme l'organe lymphoïde central, capable de laisser « essaimer » les lymphocytes vers les autres organes lymphoïdes qui atteignent dès lors l'état adulte.

NOSSAL (132) en marquant des thymocytes à la thymidine tritiée, a pu montrer que le thymus produit des petits lymphocytes qui peuvent alors migrer vers le tissu lymphoïde.

On pense ainsi que, au moment où ce véritable « envoi en mission » a permis à la masse lymphocytaire d'atteindre une extension suffisante, le tissu lymphoïde périphérique devient indépendant et les effets de la thymectomie beaucoup moins nets.

Cet « essaimage » de cellules thymiques continue chez l'adulte, mais la durée de vie des cellules étant plus longue, l'effet de la thymectomie est plus lent à apparaître.

ALIERBACH (IV) a montré que, embryologiquement, les thymocytes étaient d'origine mesenchymateuse ; ils paraissent essentiels à l'induction du stimulus nécessaire à la recharge du stock circulant.

Pour ce qui est du contrôle de la lymphopoièse par le thymus, il semble, en effet, que l'existence du facteur lymphocytostimulant, isolé par METCALF (IV), ait été confirmé (MILLER) (121-122).

Ce facteur humoral serait sécrété par des cellules du système réticuloendothélial riches en colloïde PAS positive ; il a été retrouvé au niveau du thymus greffé dans une chambre millipore (IV).

D'après ces différents travaux, il semble donc que les cellules lymphoïdes, conditionnées au niveau du thymus, soient capables d'atteindre ensuite les autres organes lymphoïdes.

Quoi qu'il en soit « la contribution du thymus au pool général des petits lymphocytes reste encore à fixer » (GOWANS).

Le thymus ne semble pas en effet être le site exclusif de la production lymphocytaire. EVERETT, 1964 (55-56-57) a mis l'accent sur le rôle de la moelle osseuse. HARRIS (86) a montré après injection de thymidine tritiée à des cobayes irradiés à dose subléthale, une augmentation significative des petits lymphocytes nouvellement formés et si la moelle des rongeurs contient des cellules capables d'agir comme cellules souches de la série lymphoïde, le thymus est indispensable au fait qu'elles puissent fonctionner en tant que telles.

HALL et MORRIS, 1965 (82) ont insisté par ailleurs, sur le rôle des ganglions par injection de thymidine tritiée dans le lymphatique efferent. NOSSAL et MAKELA, 1962 (131) et MILLER, 1964 (122) ont noté l'augmentation du nombre des petits lymphocytes marqués dans les ganglions poplités des rats immunisés.

CANNON et WISSLER, 1965 (IV) ont montré que l'injection in vivo de vaccin typhique favorise la pénétration dans le sang de nouveaux petits lymphocytes provenant de la rate.

Enfin, UHR et GOWANS, 1966 (IV) après immunisation du rat ont mis en évidence dans le tissu lymphoïde satellite du point d'injection immunisante, de petits lymphocytes porteurs d'une longue « mémoire » immunologique au bactériophage $\varphi$ x 174.

Ainsi, après stimulation antigénique, les petits lymphocytes peuvent provenir de cellules blastiques basophiles du tissu lymphoïde.

On a vu que le thymus envoyait en mission des lymphocytes en quelque sorte conditionnés ; mais tout se complique dès qu'on fait intervenir le reste du tissu lymphoïde.

Sur le plan embryologique, le thymus et les autres organes lymphoïdes semblent représenter deux systèmes différents :

Le thymus est le premier organe lymphoïde à apparaître quelle que soit l'espèce animale et les autres organes lymphoïdes ne deviennent matures qu'après la naissance chez le rongeur. Chez le chat, le chien, le cobaye, ils sont matures d'emblée ; chez le

lapin, les deux éventualités sont possibles fonction de chaque individu.

Ainsi, « le thymus semble fournir la » cargaison » de lymphocytes de l'organisme, tandis que les ganglions sont capables d'augmenter le stock lymphocytaire, les petits lymphocytes s'y transformant dans certaines conditions déterminées en cellules plus grandes, capables, comme nous le verrons, de donner naissance à de nouveaux petits lymphocytes. » ELVES (IV).

Enfin, les études chromosomiques montrent que les petits lymphocytes circulants et médullaires peuvent, de leur côté, retourner au thymus et y poursuivre une transformation analogue.

Ainsi, pendant la formation d'anticorps, les lymphocytes trouvés à la périphérie des ganglions lymphatiques et marqués par la thymidine tritiée (IV) paraissent provenir soit des centres germinatifs du ganglion, soit même peut-être du thymus après avoir migré.

CHAPITRE V

## LA DYNAMIQUE LYMPHOCYTAIRE

Les différents secteurs lymphocytaires apparaissent ainsi sur le plan de leur situation, de leur constitution, de leur richesse. A l'intérieur de ces différents secteurs, les lymphocytes apparaissent animés d'une dynamique propre qui contribue à définir une part de leur destinée.

La destinée des petits lymphocytes est, en effet, ou de **mourir,** ou bien de **se différencier,** la cellule transformée pouvant, nous le verrons, donner naissance à deux nouveaux petits lymphocytes.

Le petit lymphocyte se situe donc à une sorte de carrefour provenant ou bien d'une cellule souche, ou d'un lymphocyte transformé ; il évolue vers la mort ou vers la transformation. Ainsi la durée de vie des petits lymphocytes ne peut pas être envisagée comme celle des autres cellules sanguines destinées à mourir, On doit considérer, étant donné sa double destinée, combien de temps il met à mourir, mais aussi à débuter sa transformation. Ainsi, avant d'envisager les phénomènes propres à la transformation lymphocytaire, nous étudierons la durée de vie des lymphocytes, pour envisager leur circulation propre, élément le plus remarquable de leur dynamique et dont nous essaierons de voir l'importance.

### 1° DUREE DE VIE ET CIRCULATION DES LYMPHOCYTES :

Remarquables déjà par leur double destin, les petits lymphocytes apparaissent actuellement répartis en deux populations cellulaires. L'une, de durée de vie extrêmement courte (de l'ordre de quelques heures ou jours) siégeant essentiellement dans le thymus et dans la moelle osseuse ; l'autre, de durée de vie extrêmement longue (plusieurs années) située dans les ganglions, les canaux lymphatiques et surtout le canal thoracique.

Quant aux lymphocytes du sang périphérique, ils sont des deux types (EVERETT) (55). OTTESEN, 1954 (135) fut le premier à suggérer chez l'homme l'existence d'une double population lymphocytaire en utilisant ma méthode au P 32. On utilisa ensuite des méthodes autohistoradiographiques après marquage par une injection unique de thymidine tritiée : CRONKITE et Coll., 1959, chez l'homme et le chien (37); SCHOOLEY et Coll., 1959, chez la souris (162); GOWANS, 1959, chez le rat (73); EVERETT et Coll., 1960 (54), chez le cobaye.

Le phénomène qui restait discuté fut en définitive confirmé par les méthodes d'injection continue (LITTLE et Coll., 1962) (108).

On a montré ainsi que 90 jours après injection continue chez le rat, 10 % des petits lymphocytes du sang périphérique ne sont toujours pas marqués. CAFFREY et Coll., 1962 (25) menant une étude analogue sur les lymphocytes du canal thoracique du rat, ont trouvé aussi deux populations, l'une à durée de vie de 14 jours, l'autre à durée de vie supérieure à 8 semaines.

ROBINSON, 1965 (IV) mesurant la durée de vie maximale des lymphocytes du rat, trouve que 10 % ne sont pas marqués après 220 jours, 5 % après 271 jours. Enfin chez l'homme, l'existence d'une population à longue durée de vie a pu être confirmée.

En effet, les cellules du sang de malades traités par les rayons X ayant été étudiées quelques années plus tard par incubation in vitro avec de la phytohaemaglutinine (P.H.A.), (BUCKTON et PIKE en 1964) (23), la présence d'anomalies chromosomiques est tellement nette qu'on pouvait penser à une première division depuis l'irradiation. C'est-à-dire que les cellules étudiées étaient présentes **avec leurs anomalies chromosomiques** depuis l'irradiation ; et le fait qu'elles se transformèrent en présence de PHA a fait penser qu'il s'agissait bien de lymphocytes (MAC KINNEY et Coll. (110) en 1962) et par conséquent de lymphocytes à longue durée de vie.

Ces études ont permis de conclure à la présence, chez l'homme, de petits lymphocytes capables de vivre plus de 10 ans sans se diviser. NORMAN et Coll., 1964 (IV) ont calculé par des méthodes analogues la durée de vie moyenne des petits lymphocytes à 18 mois. Quelques cellules pourraient survivre plusieurs années.

L'existence d'une double population est indiscutable ; mais la localisation exacte de chaque groupe est plus délicate à préciser.

En tenant compte des évaluations de la vitesse d'accumulation, des cellules marquées pendant un traitement par les injections de thymidine tritiée, EVERETT et Coll., 1964 (55-56-57) ont calculé que presque tous les petits lymphocytes du thymus et de la moelle osseuse sont marqués au bout de 5 jours : il s'agit donc de cellules à vie courte. Par contre, environ 90 % des petits lymphocytes du canal thoracique des rats sont du type à vie longue alors que dans le sang, les ganglions lymphatiques, les ganglions mésentériques, la rate, on en trouve respectivement 66 % - 75 % - 25 %.

Les petits lymphocytes à vie longue constituent donc la majorité des cellules du canal thoracique et une grande proportion de celles du sang, des ganglions et, à moindre degré, de

la rate. Ce sont eux qui forment le pool « recirculant ».

En effet la localisation exacte de chaque population cellulaire ne peut être parfaitement précisée du fait de l'existence de cette dynamique propre à la circulation lymphocytaire qu'est la remise en jeu permanente de petits lymphocytes à vie longue.

2° REALITE DE LA CIRCULATION DES PETITS LYMPHOCYTES :

La mesure de la production des lymphocytes dans le canal thoracique a été faite chez le chien (188), le chat, le lapin (111), le cobaye (149), l'homme (35), la souris (66, 19) et chez le veau (97).

Ces travaux ont montré que le nombre de cellules qui pénétraient dans le système vasculaire sanguin, chaque jour, dépasse de beaucoup le nombre des éléments existant dans le sang. Ainsi se trouvait-on conduit à formuler l'hypothèse d'une mise en circulation continue des cellules entre le sang et la lymphe pour expliquer ce renouvellement rapide des lymphocytes du sang (SJOVAL, 1936 ; FICHTELIUS, 1953) (167, 59). Deux types de travaux viennent affirmer cette hypothèse :

La réduction du nombre des lymphocytes du sang circulant après cathétérisme prolongé du canal thoracique (MANN et HIGGINS, 1950) (111) est palliée d'abord par la réinjection, dans le sang périphérique, des lymphocytes drainés par la canulation thoracique (GOWANS, 1957) (71).

D'autre part, après injection intraveineuse, les lymphocytes du canal thoracique marqués au P 32 ou au Cr 51, sont retrouvés dans le canal thoracique ou dans la lymphe intestinale (GOWANS, 1959 ; SHORTER et BOLLMAN, 1960) (73, 165). Ces faits ont été confirmés par marquage isotopique à la thymidine tritiée (CAFFREY et Coll., 1962) (25) chez des rats identiques génétiquement, l'un recevant les lymphocytes marqués de l'autre chez des rats en parabiose. (SCHOOLEY et KELLY, 1964) (163).

Ainsi il y a bien passage de la lymphe dans le sang et du sang dans la lymphe et la mise en circulation existe.

Certains auteurs ont cependant émis une hypothèse selon laquelle les débris des lymphocytes dénaturés pourraient être le matériel d'un nouveau stock lymphocytaire, mais GOWANS et KNIGHT en 1964 (75) ont montré, par des transfusions de petits lymphocytes marqués à l'adenosine H3, que toute altération physique avant réinjection des lymphocytes empêche la reconstitution du stock.

Cette notion de remise en circulation des lymphocytes a conduit à chercher (CRONKITE et Coll. et JANSEN, 1963) (38, 97) une lymphopénie par irradiation extra-corporelle chez le veau non anesthésié. Les résultats ont été confirmés (COTTIER et Coll.,

1964 (32) et l'association d'irradiation extra corporelle et le drainage des lymphocytes du canal thoracique conduit non seulement à une lymphopénie majeure, mais à un épuisement du pool des lymphocytes des ganglions et de la rate, cependant que les centres germinatifs restent indemnes. Ces méthodes réalisent une déplétion lymphocytaire considérable au niveau des plaques de Peyer du veau (COTTIER).

Après canulation du canal thoracique, l'arrivée des cellules du canal thoracique dans le sang circulant diminue jusqu'à ce que environ $2 \times 10^9$ cellules aient été retirées. C'est seulement alors, vers le cinquième jour, que la production se stabilise à une valeur autour du cinquième ou du dixième de celle du premier jour (71, 25, 74).

La vitesse de formation des petits lymphocytes ne semble pas augmenter, après drainage, pour compenser les pertes (25, 75); le nombre des lymphocytes revient à peu près à la normale un ou deux mois après fermeture de la fistule (116).

La mise en circulation existe, mais les études quantitatives manquent encore de précision. Nous ne disposons pas d'arguments pour dire si la vitesse de recirculation est régulière ou non, si la remise en circulation est ou non homogène, nous savons seulement que l'interruption dans le circuit de recirculation donne une lymphopénie, mais on ne peut pas encore dire dans quelle mesure le nombre des lymphocytes du sang périphérique reflète la taille du pool total des lymphocytes recirculants.

GOWANS et KNIGHT en 1964 (75) ont tenté de préciser ce pool des lymphocytes remis en circulation chez des rats identiques génétiquement en étudiant la proportion des lymphocytes marqués présents dans la lymphe à différents moments après une injection de lymphocytes marqués. Ils définissent ainsi deux compartiments, l'un à incorporation rapide des lymphocytes marqués, l'autre à incorporation lente, celui-là correspondant au stock de remise en circulation proprement dit, c'est-à-dire à celui mobilisé dans les 36 à 48 premières heures suivant le drainage du canal thoracique. Ainsi toute mesure du pool mobilisable tendrait à fournir une surestimation du pool réel de recirculation. On peut ainsi dire schématiquement que, sur le plan fonctionnel il existe trois pool à l'intérieur de l'organisme l'un à mobilisation rapide (le pool de circulation proprement-dit), l'autre à mobilisation plus lente, enfin un dernier compartiment non mobilisable variable avec les conditions d'expérience et dont la réalité a été soulignée par HALL et MORRIS, 1965 (81-82) qui ont montré que la circulation à travers un ganglion lymphatique peut être stoppée temporairement après une stimulation antigénique locale.

3° LES VOIES DE LA CIRCULATION :

— La circulation se fait donc du sang vers la lymphe essentiellement, semble-t-il, dans le ganglion lymphatique.

— Ce phénomène semble démontré par GOWANS et KNIGHT en 1964 (75) par des expériences de transfusions de petits lymphocytes de rats identiques génétiquement après marquage par l'adénosine tritiée. Les cellules marquées s'accumulent dans les zones les plus profondes du cortex de tous les ganglions, dans les plaques de Peyer et dans la pulpe blanche de la rate autour de l'artériole centrale. Le thymus adulte semble exclu de ce processus de recirculation. Quant à l'accumulation au niveau des poumons, il s'agit en fait, d'un phénomène d'embolie qui disparaît si les transfusions sont suffisamment lentes et prolongées.

Ces études suggèrent donc que la route principale de la mise en circulation est la suivante : lymphatiques-sang-tissu lymphoïde-retour aux lymphatiques. Le temps minimum de transit entre le sang et le canal thoracique serait de 4 heures (GOWANS). Des voies accessoires ont cependant été décrites quelques cellules pouvant passer (SJOVALL, 1936 (167-168) des vaisseaux sanguins dans le tissu conjonctif et, de là, dans les capillaires lymphatiques. FICHTELIUS (59) a décrit de courts circuits entre les vaisseaux sanguins et lymphatiques dans le foie ; mais la lymphe hépatique serait très pauvre en cellules (MANN et HIGGINS, 1950) (111).

Quant aux lymphocytes plus grands, ils ne semblent pas suivre les mêmes voies de circulation que les petits lymphocytes (GOWANS et KNIGHT, 1964) (75).

Après injection intraveineuse de grands lymphocytes marqués à la thymidine tritiée in vitro, on ne retrouve pas d'accumulation dans les ganglions, ni de circulation vers la lymphe. Les cellules sont retrouvées dans le stroma des villosités intestinales, remarquables par la pyroninophilie de leur cytoplasme, comparables aux grandes cellules de la lymphe pourvues d'un réticulum endoplasmique développé, elles semblent appartenir à la série plasmocytaire. Il faut cependant noter que les quelques grandes cellules marquées qui apparaissent dans la lymphe après injection intraveineuse n'ont pas de réticulum endoplasmique. Elles ont été comparées à celles qui possèdent, non pas un réticulum complet, mais un appareil de Golgi et l'on pense qu'elles auraient surtout pour fonction de donner naissance à de nouveaux petits lymphocytes.

Ainsi le pool recirculant concerne exclusivement les petits lymphocytes et une catégorie de lymphocytes plus grands comparables aux lymphocytes de la lymphe porteurs d'appareil de Golgi, mais non de réticulum endoplasmique, et qui semblent dévolus à la production de petits lymphocytes.

Après avoir envisagé les voies de la recirculation, il faut insister, comme nous l'avons dit, sur le véritable pôle d'attraction représenté par le tissu lymphoïde et particulièrement, sur le rôle des veinules post capillaires dans le mécanisme de la circulation.

4° ROLE DES VEINULES POST CAPILLAIRES :

Les premiers éléments apparaissent 15 minutes après injection intraveineuse de lymphocytes marqués, sur la paroi des veinules post capillaires. Les cellules s'accumulent ensuite de façon dense au niveau du cortex, et apparaissent dans les sinus médullaires, mais le siège exact de migration à travers l'endothélium des sinus n'est pas connu à l'inverse de son mécanisme (études en microscopie électronique de MARCHESI et GOWANS, 1964) (113).

L'étude des veinules post capillaires des ganglions de rats normaux montre que de nombreux petits lymphocytes sont à l'intérieur même et non entre les cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux. Les petits lymphocytes sont entièrement entourés par la membrane cellulaire des cellules endothéliales ; pas un seul ne possède de réticulum endoplasmique. Aucune autre cellule n'est retrouvée, ni entre, ni dans les cellules endothéliales et cette propriété remarquable des lymphocytes vivants, d'être trouvés à l'intérieur d'autres cellules a déjà été observée in vitro (FISCHER et DOLSCHANSKY, 1929, confirmé par TROWEIL) (176-176 bis).

Ce phénomène unique est spécifique des petits lymphocytes. Dans les états inflammatoires, granulocytes et monocytes passent en effet toujours **entre** les cellules endothéliales des capillaires sanguins, mais ne sont jamais retrouvés à l'intérieur (MARCHESI, 1961) (112), même au niveau des veinules post capillaires des ganglions (MARCHESI-GOWANS, 1964) (113).

La nature exacte de cette affinité spécifique entre petits lymphocytes et endothélium des veinules post capillaires n'est pas connue, pas plus que celle de ce véritable « homing » des petits lymphocytes vers les ganglions. GESNER et GINSBURG (1964) ont insisté sur le rôle des groupements glucidiques de la surface des lymphocytes.

Ceux-ci interviendraient dans les phénomènes de « mise en circulation », dans le « homing » et dans les phénomènes de passage à travers les cellules endothéliales.

Après incubation in vitro de lymphocytes avec une glucosidase et injection intraveineuse à des rats, on observe une diminution de l'accumulation dans les ganglions et la rate par rapport aux témoins non traités. GESNER pense que, « les polyssacharides se disposant à la surface des cellules selon des modèles spécifiques, ceux-ci pourraient intervenir en inhibant ou en libérant certaines interactions des lymphocytes avec les parois environnantes de façon à permettre une circulation correcte ». L'incubation avec la glucosidase ne modifie pas la vitalité des cellules.

La structure de surface peut être différente dans les populations cellulaires à courte et à longue vie, puisque, seule la seconde est intéressée par le mécanisme de la mise en circulation (pas dans sa totalité) et que seul un petit nombre de lymphocytes à longue vie y participe (GOWANS).

La circulation semble donc intéresser une partie des petits lymphocytes à longue vie ; le point d'impact de cette remise en circulation des lymphocytes du sang vers la lymphe semble siéger au niveau des cellules endothéliales des veinules post capillaires, des ganglions en particulier.

L'activité de cette circulation paraît sous la dépendance des mécanismes d'interaction entre les sites spécifiques des surfaces cellulaires : l'incubation de petits lymphocytes avec une glucosidase, qui modifie les polyssacharides de surface, entraîne une diminution de la circulation.

La circulation a donc une signification fonctionnelle particulière.

## 5° SIGNIFICATION FONCTIONELLE DE LA MISE EN CIRCULATION :

La mise en circulation pourrait intervenir in vivo pour favoriser la réponse immunitaire (GOWANS et Coll., 1962 (74) ; FORD et Coll., 1906) (62). En effet l'irradiation à 2.000 r du ganglion poplité de mouton ne diminue pas la réponse à l'injection de Salmonella Typhi. La présence de lymphocytes dans le lymphatique efférent du ganglion après cette irradiation parle en faveur du rôle de la mise en circulation dans le maintien et l'accentuation de la réponse immunitaire.

De même les travaux sur la rate isolée (FORD et Coll., 1965) (62) laissent supposer que le passage des lymphocytes provenant du sang contribue aux mécanismes de réponse immunitaire du tissu lymphoïde normal. GOWANS pense que si seulement un petit nombre de lymphocytes est capable de réagir à un endroit donné avec l'antigène, la mise en circulation permanente augmente le recrutement de cellules actives au niveau du site où l'antigène se trouve concentré.

Le rôle de la mise en circulation serait particulièrement important dans la réponse secondaire et la mémoire immunitaire à long terme serait portée par les petits lymphocytes circulant lors de la réponse des rats au bactériophage $\varphi$ x 174. (UHR et GOWANS, 1955) (IV).

On pense aussi que les macrophages contiennent un antigène sous une forme apte à stimuler les lymphocytes voisins (FISHMANN et ADLER, 1963 ; FORD et Coll., 1966) (61, 62). Le passage des lymphocytes dans le ganglion favoriserait les con-

tacts avec les macrophages porteur de l'information antigénique et prêt à le transmettre aux cellules adjacentes.

Enfin, la recirculation dans le ganglion permettrait de réduire la concentration d'antigène à un niveau tel que la paralysie immunitaire apparaissant aux fortes concentrations d'antigènes, serait inhibée. Le phenomène semble avoir été confirmé par HALL et MORRIS, 1965 (82).

Ainsi, vu à travers le phénomène de la mise en circulation, la richesse en lymphocytes d'un secteur lymphocytaire n'est plus un état statique, mais un phénomène dynamique. La richesse des différents secteurs est une variable, fonction des conditions extérieures.

C'est à partir de ces données qu'on peut dire avec STARZL (VII), que l'existence de la seule lymphopénie périphérique ne constitue pas un argument suffisant pour affirmer l'incompétence immunitaire. Elle reflète un appauvrissement lymphocytaire au niveau du secteur étudié, mais elle ne renseigne nullement sur l'activité des secteurs lymphocytaires annexes, pas plus que sur l'activité fonctionnelle des lymphocytes consacrés à la réponse immunitaire.

La circulation donne ainsi un aspect dynamique à chaque secteur lymphocytaire.

Au terme de cette étude, on peut dire, que « le lymphocyte est une cellule produite chaque jour, mais en petit nombre, la plus grande partie vivant pendant des jours ou des mois dans l'organisme, circulant en permanence du sang aux organes lymphoïdes avant de retourner au sang. C'est aussi une cellule qui peut passer un temps considérable dans le tissu conjonctif et qui est probablement la cellule la plus ubiquitaire de l'organisme. » (ELVES) (IV).

Quel est l'avenir du lymphocyte ? Est-il destiné à mourir ? Il est difficile de l'admettre... et la destinee du lymphocyte reste une énigme. Elle est cependant indissolublement liée à la fonction de cette cellule :

— Phagocytose ?
— Formation d'anti-corps ?
— Réaction aux hétérogreffes ?

ou même, pour certains, cellule souche des cellules sanguines ?

... Il faut garder à l'esprit que le lymphocyte transformé sort du monde de la population lymphocytaire recirculante, mais qu'il n'a pas, pour autant, terminé sa vie ».

Ainsi, laissant un peu à part les problèmes liés à la lymphopoïèse qui sont surtout du domaine de l'hématologie, nous envisagerons les problèmes liés à la fonction des lymphocytes sous l'aspect de son rôle dans les mécanismes immunitaires.

CHAPITRE VI

## LYMPHOCYTE ET SYSTEME IMMUNITAIRE

Aujourd'hui les lymphocytes paraissent responsables du transfert de l'immunité, dans la mesure où ils sont nécessaires à l'initiation et à l'établissement d'un état d'immunisation.

Le thymus n'est pas seulement un réservoir de lymphocytes, mais il est peut-être aussi responsable, par un mécanisme d'ordre humoral, de la création d'un état de compétence immunologique au niveau des petits lymphocytes.

Quoi qu'il en soit, il semble que trois types de cellules soient concernés dans la production d'anticorps : les **cellules blastiques** primitives, les **plasmocytes** (qui contiennent des anticorps même s'ils n'en sont pas directement les fabricants), les **petits lymphocytes** qui, bien qu'indispensables à la production des anticorps, ne contiennent pas de gamma globulines.

Nous nous trouvons ainsi en présence de trois types cellulaires :

— le petit lymphocyte : ubiquitaire et mobile, a peine équipé pour la synthèse protéique ;

— le plasmocyte, relativement fixe, bien équipé pour cette synthèse ;

— la grande cellule blastique se situant entre les types précédents de par son ultra-structure intermédiaire sur le plan ergastoplasmique.

La microscopie électronique a montré qu'après l'avoir ingéré, les macrophages transfèrent l'antigène aux précurseurs des cellules productrices d'anticorps.

Ce phénomène semble à l'origine de la formation de cellules blastiques dans les centres germinatifs qui, migrant vers la médullaire du ganglion, proliféreraient et se différencieraient en plasmocytes mûrs.

Cela n'explique pas l'origine des cellules blastiques. Les méthodes isotopiques montrent que les cellules réticulaires des ganglions prolifèrent lentement et ne semblent pas stimulées par l'apport antigénique de sorte que la cellule blastique résulterait d'une dédifférenciation du petit lymphocyte.

La meilleure preuve du rôle pluripotentiel des lymphocytes est d'ailleurs leur transformation par la phyto Hémagglutinine.

**En conclusion :**

1. — Le Petit Lymphocyte, morphologiquement insignifiant, n'est pas le siège de mitose sauf peut-être dans le thymus, mais il est capable de la synthèse d'ARN et de protéines. Il est équipé pour la glycolyse et les mécanismes oxydatifs.

2. — L'importance de la fuite des lymphocytes du canal thoracique et des canaux lymphatiques indique qu'ils sont perpétuellement renouvelés, mais il est clair qu'il existe aussi des cellules en perpétuelle recirculation du sang et de la lymphe vers les veinules post-capillaires des ganglions lymphatiques.

3. — Les cellules qui ont l'aspect du Petit Lymphocyte dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes constituent une population hétérogène : l'une à courte, l'autre à longue vie, la première surtout présente dans le thymus et la moelle, bien que quelques-unes soient trouvées dans la rate, très peu dans les ganglions et dans la lymphe thoracique.

Les ganglions lymphatiques semblent le siège et le lieu de circulation des cellules à longue vie.

Quant aux lymphocytes du sang périphérique, ils sont des deux types.

4. — On pense que la population à longue vie est régénérée sur un mode propre à celui de la croissance de l'individu, s'opposant ainsi à la population à turn over rapide en perpétuel renouvellement dans l'organisme quelles que soient ses conditions de croissance et de développement.

5. — Le thymus est le premier organe lymphoïde à apparaître durant la vie embryonnaire ; c'est l'organe le plus actif dans la production lymphocytaire et c'est à partir de lui que les lymphocytes vont aux autres organes lymphoïdes de l'organisme. C'est l'activité dite de périphéralisation, c'est-à-dire d'essaimage vers la périphérie du thymus, qui diffère pour chaque espèce à chaque âge et qui rend compte des résultats variables de la thymectomie sur le développement des organes lymphoïdes, la croissance et la réponse immunitaire. Le tissu lymphoïde du tractus digestif et, sans doute, l'appendice chez le lapin, semblent jouer un rôle analogue.

6. — Si le thymus intervient par un facteur humoral sur le tissu lymphoïde et particulièrement sur la compétence immunitaire, il ne participe pas lui-même à la production d'anticorps à moins qu'un antigène ne soit injecté directement à son niveau. Certains thymocytes sont cependant capables de réactivité immunologique, indépendamment de leur environnement propre dans la glande.

7. — Le petit lymphocyte est nécessaire à la production d'anticorps et toute méthode réalisant une modification des petits lymphocytes retentit sur la production d'anticorps humoraux.

Le mode d'action des petits lymphocytes n'est pas connu, mais il est possible qu'ils se transforment en grandes cellules basophiles qui pourraient être les précurseurs de la série plasmocytaire.

Cette transformation se fait dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes. La cellule d'allure blastique migrerait ensuite à partir de ces points et compléterait sa métamorphose dans les centres médullaires des ganglions lymphatiques.

Le rôle du lymphocyte dans la réponse immunitaire a été bien analysé par B. Gesner qui laisse entendre que :

« Dans le développement de la réponse immunitaire, après exposition à un antigène considéré comme « nouveau », certains petits lymphocytes réagissent à l'antigène (ou peut-être à un stimulus antigénique transporté par un macrophage) et se transforment en grande cellule pyroninophile. Le petit lymphocyte qui induit la réaction peut s'isoler d'un groupe de petits lymphocytes encore « non-engagés » du sang périphérique. »

Si, pour une raison quelconque, seulement un petit nombre de petits lymphocytes pouvait répondre au stimulus antigénique le processus de mise en circulation interviendrait pour assurer la livraison d'un nombre suffisant de cellules aux tissus lymphoïdes intéressés ou à d'autres sites de localisation des antigènes.

La grande cellule pyroninophile dérivée des petits lymphocytes produirait alors elle-même l'anticorps à moins qu'elle ne se différencie en plasmocyte.

Elle peut cependant donner, en outre, naissance à une nouvelle génération de lymphocytes, ces derniers constituant alors véritablement un groupe « engagé » vis-à-vis de l'antigène qui représente le stimulus de leur production.

Les petits lymphocytes ainsi formés peuvent, lors de l'exposition à un antigène donné, ou bien se transformer en grande cellule pyroninophile productrice d'anticorps, ou bien être à l'origine de la production de nouveaux lymphocytes « engagés ». Ainsi, à travers la grande cellule pyroninophile, quelques petits lymphocytes suffisent à donner naissance à une population de cellules immunologiquement compétentes, se perpétuant par elles-mêmes, et habilitées exclusivement à réagir contre cet antigène particulier qui leur a donné naissance et dont elles sont par conséquent spécifiques.

*DEUXIÈME PARTIE*

# recherches appliquées à la maladie Lupique

CHAPITRE PREMIER

## ETUDES DES CAS CLINIQUES

Cette étude porte sur 20 cas de lupus érythémateux disséminé, certifiés par la présence répétée de cellules de Hargraves indiscutable. Nous avons tenté d'établir une corrélation entre les poussées cliniques, la présence de cellules de Hargraves, le niveau de la vitesse de sédimentation à la première heure, le nombre de lymphocytes du sang périphérique calculé en valeur absolue à partir d'un hémogramme standard. Avant d'entreprendre l'étude de ces corrélations, nous résumerons rapidement les observations cliniques.

Obs. n° 1 : *BAF... Jeanine.*

Née en 1930, secrétaire. Les premiers signes de la maladie remontent à 1957, à l'âge de 27 ans : syndrome de Raynaud et épisode parétique fugace d'un membre inférieur. Un an plus tard apparaît une polyarthrite inflammatoire fébrile touchant essentiellement les genoux, les épaules, les poignets, les métacarpo-phalangiennes, les articulations temporomaxillaires, cédant rapidement à 30 mg de prednisone.

A l'arrêt du traitement apparaît une poussée brutale avec épanchement pleural droit.

En 1960, tuberculose ganglionnaire avec reprise de la polyarthrite, traitement par l'isoniazide.

Rapidement, surviennent des myalgies avec accélération de la vitesse de sédimentation et hypergammaglobulinémie. L'électromyogramme est normal, la biopsie musculaire ne montre rien de spécifique.

Un premier traitement par les sels d'or déclenche alors une poussée de protéinurie à 6,30 g par 24 heures. La malade est conduite à l'hôpital Cochin en avril 1965 où l'on retrouve la notion de polyarthralgies diffuses sans signe objectif net, sans modifications radiologiques, un souffle systolique de pointe, un goître diffus. On note l'aspect violacé de la pulpe des doigts et des orteils, quelques plaques d'alopécie. L'hémogramme montre une discrète leucopénie, la vitesse de sédimentation est à 43 à la première heure, avec hypergammaglobulinémie, la réaction de Waaler et Rose est négative, la recherche de cellules de Hargraves et le test de Hazrick sont positifs à plusieurs reprises, les explorations rénales sont normales ; la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La *biopsie synoviale* montre un aspect qui évoque plutôt une synovite rhumatoïde, n'était l'importance de la vascularite.

La *biopsie musculaire* montre un aspect de myosite et l'électromyogramme une atteinte myogène.

Le traitement comporte chaque jour 50 mg de Prednisone et 600 mg d'Hydroxychloroquine.

L'arrêt de ce traitement est bien toléré, mais, après trois mois, des cellules de Hargraves persitent malgré l'absence de toute poussée clinique et la normalisation de la vitesse de sédimentation.

*
* *

Obs. n° 2 : *BER... Ginette.*

Née en 1924, sans profession. Les premiers signes de la maladie apparaissent en janvier 1961, à l'âge de 37 ans, par une polyarthrite touchant les chevilles, les épaules, les hanches, avec modifications objectives, sans signe radiologique. Cette poussée s'accompagne de signes généraux avec asthénie, amaigrissement ; la vitesse de sédimentation, à 50 la première heure, reste élevée malgré la cédation rapide de la poussée articulaire. On retrouve une leucopénie à 3.900, la recherche de cellules de Hargraves et le test de Hazrick sont positifs à trois reprises. La réaction de Waaler et Rose est positive transitoirement.

La poussée réagit parfaitement à l'association de corticoïdes et d'antipaludéens de synthèse, mais une diminution de la force musculaire avec abolition des reflexes ostéotendineux fait hospitaliser Mlle BER... à l'hôpital Cochin (février 1962).

L'absence de modification nette de l'électromyogramme et de la biopsie musculaire, le caractère normal du liquide céphalo-rachidien font incriminer la corticothérapie. La diminution des doses fait disparaître les troubles. On note, en décembre 1962, une poussée d'alopécie avec bouffissure de visage.

Une nouvelle hospitalisation (mai 1964) est décidée pour des signes thoraciques avec signes radiologiques. La présence de Bacilles de Koch dans l'expectoration fait prescrire un traitement antituberculeux pendant deux ans.

Cette période est émaillée par de nombreux petits accidents de type allergique et par la persistance de l'accélération de la vitesse de sédimentation.

En novembre 1966, devant l'accentuation des signes généraux, une grande poussée d'alopécie et surtout une asthénie, une frilosité, un ralentissement du reflexogramme achilléen, on évoque une hypothyroïdie.

Le diagnostic est confirmé par mise en évidence d'une réduction de la fixation d'iode 131 — (1 % à la sixième heure, 2 % à la vingt-quatrième). L'origine centrale est exclue et le traitement de cette hypothyroïdie par involution thyroïdienne entraîne en quelques mois une amélioration rapide.

Cette malade est encore suivie régulièrement à la consultation du service.

*
* *

Obs. n° 3 : *BIA... Marie-Françoise.*

Née en 1902, ancienne employée de bureau.

Le début clinique de la maladie date de 1950, à l'âge de 48 ans : douleurs des métatarsophalangiennes, suivies de lombalgies à l'effort et de lombosciatiques droites cédant aux traitements mécaniques et aux anti-inflammatoires habituels. Parallèlement à ces arthralgies sans signe objectif, évolution d'un syndrome pulmonaire fait de bronchites à répétition avec toux suivie d'une hémoptysie de moyenne abondance en 1957-1959-1962, sans aucun signe de tuberculose.

En 1962, à l'âge de 60 ans, on retrouve une accélération de la VS à 75 à la première heure, une hypergammaglobulinémie à 29 %, avec augmentation des gamma G-globulines à l'immuno-électrophorèse, une réaction de Waaler-Rose positive, anémie, leucopénie, présence d'anticorps antileucocytes, antiplaquettes, mais pas de cellules de Hargraves ni d'anticorps anti-ADN.

En janvier 1963, premier séjour à l'hôpital Cochin, à l'occasion d'une poussée de polyarthralgies intéressant coudes et métatarso-phalangiennes, remarquables par leur association à quelques varicosités des pommettes et à un livedo des mains et des chevilles. La VS est à 60 à la première heure, on retrouve anémie, leucopénie, hypergamma-globulinémie, l'augmentation des gamma G, la diminution de la bêta 1 C, la réaction de Waaler-Rose positive, mais il n'y a toujours pas de cellules de Hargraves ni d'anticorps anti-ADN.

La biopsie musculaire montre de discrètes lésions de myosite aspécifique, l'électromyogramme une atteinte neurogène périphérique exclusive. La malade sort avec le diagnostic de « connectivité » ; un traitement à base d'hydroxychloroquine sera arrêté en août 1966, en raison de l'apparition d'anomalies à l'électrorétinogramme. En novembre 1966, apparition d'un syndrome de Raynaud.

En juin 1967, les épreuves fonctionnelles pulmonaires montrent une diminution de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire.

En décembre 1967, une poussée d'alopécie, des arthralgies du coude droit, des lombalgies : quelques hématomes spontanés.

Les examens montrent une anémie à 2.950.000 avec leucopénie, sans anomalie d'ordre immuno-hématologique. La VS reste supérieure à 20, le taux des gamma-globulines à 27 %. La recherche de cellules de Hargraves reste négative.

*
* *

Obs. n° 4 : *BOT... Mireille.*

Née en 1947. Etudiante.

Les premières manifestations de la maladie datent de février 1962, à l'âge de 15 ans, par des polyarthralgies intéressant le coude gauche, les genoux et les métacarpophalangiennes, avec tuméfaction, évoluant favorablement sans

séquelles. Un an plus tard, une poussée de myalgies avec fièvre à 38°, leucopénie 5.800, vitesse de sédimentation à 65 à la première heure.

En mars 1963, une pneumopathie fébrile avec petite réaction pleurale avec signes radiologiques ; leucopénie à 3.900 suivie d'une exacerbation des douleurs articulaires ; en décembre, enfin, une poussée de péricardite ; la malade est hospitalisée pour la première fois à l'hôpital Cochin en mars 1964, sans signe clinique évocateur de lupus, mais avec une leucopénie à 5.000, vitesse de sédimentation à 20, Latex et Waaler-Rose négatifs, quelques inclusions peu typiques lors de la recherche du phénomène LE, présence de facteurs antinucléaires par immunofluorescence. Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales, la biopsie cutanée, la biopsie synoviale ne sont pas concluantes, la ponction-biopsie rénale montre des aspects typiques « d'anses en fil de fer ».

La biopsie musculaire ne montre pas de lésion vasculaire notable.

La malade, mise d'abord à 20 mg de Prednisone, est sortie équilibrée par 4 mg de Prednisone/24 heures.

*
* *

Obs. n° 5 : *BOUL... Jeanine.*

Chez cette malade de 31 ans, à la suite d'une angine, apparaissent des polyarthralgies, sans signe objectif, spontanément régressives.

Deux ans après, gonflement douloureux des poignets, puis des chevilles, traité par corticothérapie, mais suivie d'un purpura diffus avec prurit et fièvre autour de 38°, adénopathies, hémogramme : 1.600.000 globules rouges, 8.200 globules blancs, 10.000 palquettes. Médullogramme riche, sans signe d'hémopathie maligne. Biopsie ganglionnaire : « nombreuses cellules réticulaires à noyau très volumineux ; bouleversement architecturel... ». Aspect pathologique des ganglions iliaques droits sur la lymphographie.

On porte alors le diagnostic de maladie de Hodgkin. Grâce à la corticothérapie massive et aux transfusions, l'évolution est favorable.

La malade est alors amenée à l'hôpital Cochin où l'on retrouve une atteinte objective clinique et radiologique du carpe, des métacarpophalangiennes, des interphalangiennes proximales avec participation synoviale prédominante.

La notion de comitialité ancienne traitée, l'existence d'une leucopénie à 4.200, la présence deux fois de suite de cellules de Hargraves typiques dans le sang périphérique, avec positivité du test de Hazrick, une hématurie à 30.000 par minute, sans protéinurie, mais avec un Van Slyke à 59 ml, conduit au diagnostic de maladie lupique, d'autant qu'une cuti très positive de façon précoce infirmait celui de Hodgkin.

A noter un petit goître avec anti-corps antithyroïdiens positifs au 1/20.

La survenue d'une grossesse, une vitesse de sédimentation corrigée à 57 à la première heure ; une hyper $\alpha 2$ et hyper $\gamma$ globulinémie, fait donner à cette malade 50 mg par jour de Prednisone. Malgré la survenue d'une rémission complète clinique et biologique de la maladie lupique, la pression artérielle s'élève à 16-10, une protéinurie à 2 gr/l apparaît et la malade avorte d'un fœtus masséré. Le suites de couches sont marquées par une crise comitiale. Le retour de couches se fait au bout de huit semaines.

Au décours de cet épisode, on prend le relais de la corticothérapie par 600 mg de plaquenil, tout en conservant 6 mg de Prednisone.

L'état clinique et biologique est satisfaisant ; le seul stigmate de la maladie est la présence de facteurs antinucléaires en immunofluorescence à un taux de de 1/50 et d'anticorps antileucocytaires à la consommation indirecte de l'antiglobuline.

Une deuxième grossesse, grâce à une surveillance biologique rigoureuse et à un traitement bien adapté, a pu être menée à terme.

L'accouchement a seulement été précédé d'une crise comitiale survenue

pendant le travail et cédant aux barbituriques. L'enfant, une fille, née après 37 semaines de gestation mesurait 48 cm et pesait 3.430 g. La délivrance naturelle a été complète.

Après l'accouchement, on diminue progressivement les doses de Prednisone à 30 mg, puis à 5 mg. Les suites de couches ont été normales, notamment sans la moindre poussée clinique de la maladie lupique.

*
* *

Obs. n° 6 : *COLD... Yvonne.*

Née en 1924, ouvrière spécialisée.

Le début clinique de la maladie date de 1943, à l'âge de 18 ans, il se manifeste par une éruption cutanée des pommettes, respectant le nez, une éruption de la face dorsale des doigts de la main gauche, une asthénie, un amaigrissement de plusieurs kilos. La rémission est complète en quelques semaines sans traitement particulier. Le diagnostic porté est alors celui de lupus tuberculeux.

En 1945, apparition des premières arthralgies, touchant les mains, les poignets, les coudes, les genoux, le rachis cervical, évoluant par poussées et guérissant sans séquelles.

En 1955, la malade est amenée à l'hôpital Cochin, à l'occasion d'une poussée poly-arthralgique plus violente ; VS à 85 à la première heure, formule blanche normale, fibrinémie 4,10 g/l ; antistreptolysines 240 unités. On pense à un rhumatisme infectieux, mais les antibiotiques sont inefficaces, de même que l'ablation des amygdales infectées. Un essai de chrysothérapie déclenche à la troisième injection une éruption maculaire périarticulaire.

On découvre alors, à quatre reprises, la présence de cellules de Hargraves et le diagnostic de maladie lupique est porté pour la première fois. Une corticothérapie au long cours est instituée (10 à 15 mg de Prednisone par jour) et la malade peut mener une vie normale pendant plusieurs années.

En août 1958, atteinte du sciatique poplité externe gauche, surtout sensitive, disparaissant en deux mois, sans laisser de séquelles.

En février 1959, on associe à la corticothérapie 600 mg par jour d'hydroxychloroquine.

En mars 1963 : nouvelle hospitalisation pour asthénie, amaigrissement et douleurs hémithoraciques gauches. VS à 62 mm à la première heure, présence de cellules de Hargraves (2,8 %). Radio-pulmonaire normale. E.C.G. normal, fonctions rénales normales en immuno-fluorescence : présence de facteurs antinucléaires encore visibles à la dilution de 1/500. Immuno-électrophorèse : diminution modérée de la bêta 1 A. Waaler-Rose positif au 1/1250 pour la première fois. Cette poussée est jugulée par une adaptation de la corticothérapie qui est ensuite, progressivement, ramenée aux doses antérieures.

Nouvelle poussée en janvier 1966 : on associe alors l'Azathioprine à la Prednisone et à l'Hydroxychloroquine.

En octobre 1966, les arthralgies réapparaissent, avec douleurs rétrosternales irradiant aux épaules, d'apparition spontanée, et de durée prolongée. Puis surviennent dyspnée d'effort, d'intensité progressivement croissante et des œdèmes malléolaires.

Le 22 novembre 1966, la malade est victime d'un malaise au cours de son travail et doit être hospitalisée deux jours plus tard.

A son arrivée dans le service, il existe une dyspnée d'effort importante, une tachycardie à 120, un bruit de galop gauche présystolique et des œdèmes malléolaires bilatéraux. Le reste de l'examen clinique est normal. VS à 30, numération 3.840.000 rouges, 7.200 blancs avec une formule normale. Recherche de cellules LE : moins de 1 % d'inclusions peu typiques.

L'E.C.G. montre un bloc complet de la branche droite et un bloc incomplet de la branche gauche.

Tout signe d'insuffisance cardiaque disparaît rapidement sous traitement digitalique.

Brusquement, le 2 décembre 1966, à 9 h 15, alors que la poussée d'insuffisance cardiaque était jugulée depuis plusieurs jours, survient un collapsus brutal avec vomissement, tension imprenable, troube de la conscience, bradycardie à 10 par minute. L'E.C.G. montre une dissociation auriculo-ventriculaire complète : la fréquence auriculaire est à 130, la fréquence ventriculaire à 10. Une perfusion d'iso-propylnoradrénaline est immédiatement mise en place par dénudation veineuse, ce qui permet de ramener la fréquence ventriculaire à 32, tandis que la fréquence auriculaire passe à 150. La malade est alors transportée en service spécialisé où l'on installe une stimulation endocavitaire.

Celle-ci est laissée en place plusieurs jours, associée à un traitement par isuprel et corticoïdes à fortes doses et à l'Azathioprine, en raison d'une VS à 120.

Progressivement, la VS se normalise, le rythme sinusal se rétablit, si bien que la malade peut revenir dans le service sans stimulation électrique.

L'isuprel est rapidement supprimé. La corticothérapie progressivement diminuée lorsqu'un autre accident syncopal oblige à la mise en place d'un Pace Maker électrique qui permet actuellement une vie normale à cette malade.

*
* *

Obs. nº 7 : *DUP... François.*

Chez ce malade né en 1910, fonctionnaire, les premiers signes de la maladie commençant en 1950 à l'âge de 40 ans par une polyarthrite touchant les épaules, les mains avec gonflement des métacarpophalangiennes, le rachis cervical enfin, sans modification radiologique. Lors de la première hospitalisation, l'état général est bien conservé, pas de fièvre, l'hémogramme est normal, la vitesse de sédimentation est 40 à la première heure, il existe une légère hypergammaglobulinémie à l'électrophorèze, la recherche de cellules de Hargraves est positive, de même que le test de Hazrick. La réaction de Waaler et Rose est négative ; en dépit d'une hématurie à plus de 15.000 par minute et d'une discrète protéinurie, les épreuves fonctionnelles rénales sont normales.

De 1958 à 1963, malgré des cures intermittentes de fluorohydrocortisone et d'antipaludéens de synthèse, la maladie évolue par poussées polyarticulaires d'allure subaiguë, marquée par un épisode pleural avec épanchement bilatéral. La persistance de la protéinurie est à noter.

La découverte d'un souffle systolique au foyer aortique, sans signe électrique, mais avec signes fonctionnels d'insuffisance coronarienne conduit à une nouvelle hospitalisation.

L'évolution de la maladie est alors stabilisée, la vitesse de sédimentation, l'hémogramme sont pratiquement normaux. Les cellules de Hargraves sont absentes, on retrouve cependant quelques aspects de nucléophacytose, le test de Hazrick est négatif.

Par contre, il existe une néphropathie sévère : l'urée sanguine est à 0,55 g/l, la protéinurie à 2 g/l, l'hématurie minute à 23.500, avec perturbation des épreuves fonctionnelles. La ponction biopsie du rein montre une altération sévère de tous les glomérules fait d'un mélange de sclérose et de nécrose fribinoïde. Les tubules sont discrètement altérées avec artérite des vaisseaux. La dose de fluorohydrocortisone n'est pas modifiée (4 mg). On porte à 500 mg la posologie de la chloroquine. Le malade est ensuite perdu de vue.

*
* *

Obs. nº 8 : *FAN... Raymonde.*

Née en 1901, hôtelière, les premiers signes apparaissent en 1962, à l'âge de 41 ans, par une altération de l'état général, suivie quelques semaines plus tard d'une polyarthrite fébrile touchant exclusivement les poignets, les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, s'accompagnant de deux

nodules de la face palmaire des poignets. L'hémogramme montre une anémie discrète, la vitesse de sédimentation est à 20 à la première heure. Cette poussée cède rapidement à l'association de corticoïdes et d'antipaludéens de synthèse.

Quatre mois plus tard, survient une poussée majeure associant :

— polyarthrite touchant les coudes et la cheville droite,

— pleurésie bilatérale et péricardite,

— enfin, syndrome rénal avec protéinurie et hématurie microscopique ; l'hémogramme montre une légère anémie, une neutropénie à 5.900, la vitesse de sédimentation est à 106 à la première heure, l'électrophorèze retrouve une hypergammaglobulinémie,

— surtout, la recherche de cellules de Hargraves est positive.

Le traitement corticoïde reste difficile à manier, en raison d'une poussée d'œdème cérébral, d'une atteinte musculaire de membres inférieurs obligeant chaque fois à modifier les doses.

La malade sort finalement en mai 1963.

L'évolutivité de sa maladie est actuellement stabilisée ; la malade est suivie régulièrement à la consultation du service.

*
* *

Obs. nº 9 : *GAUT... Louise.*

Chez cette malade née en 1920, commerçante, les premiers signes de la maladie sont apparus en 1959, à l'âge de 39 ans : sous forme de douleurs de l'épaule gauche, épanchement pleural aseptique bilatéral et température à 40º avec anergie tuberculinique. Le traitement associe 40 mg de Prednisone et Streptomycine, Pénicilline, Terramycine. Six mois plus tard, alors qu'aucune apyrexie franche n'avait pu être obtenue, survient une polyarthrite très inflammatoire touchant les coudes, les poignets, les interphalangiennes, les genoux, les chevilles et, enfin, les articulations temporomaxillaires.

Ces atteintes s'accompagnent d'une poussée d'alopécie et d'une note rénale avec protéinurie et hématurie microscopique, et bientôt d'un verspertilio typique avec leucopénie, mais sans cellule de Hargraves dans le sang périphérique.

Le traitement par la Triamcinolone entraîne une amélioration passagère, mais la malade est amenée à l'hôpital Cochin à l'occasion d'une nouvelle poussée évolutive.

...Le vespertilio est franc, la vitesse de sédimentation est à 40 à la première heure, l'hémogramme est normal ; la recherche de cellules de Hargraves est nettement positive, de même que le test de Hazrick, le Waaler et Rose est positif à 1/64, le complément sérique est abaissé, les gammaglobulines sont élevées On retrouve la présence d'anticorps antileucocytes et antiplaquettes, l'atteinte rénale est franche. Protéinurie à 1,20 g par 24 heures ; le compte d'Addis retrouve 28.300 hématies par minute.

La maladie semblait stabilisée lorsqu'en février 1965 apparaissent un épanchement pleural gauche, des œdèmes des membres inférieurs avec protéinurie à 2 g par litre et hypoalbuminémie à 41 g par litre ; à ce syndrome néphrotique avec atteinte glomérulaire histologique s'associent cependant des signes d'insuffisance ventriculaire gauche avec tachycardie, bruit de galop, augmentation du volume du cœur, dérivation à gauche de l'axe QRS et anomalies de ST dans le précordium gauche. Malgré le traitement diurétique et tonicardiaque, les œdèmes persistent.

Une poussée de la maladie lupique survient avec poussée cutanée, trouble de la crase sanguine, élévation progressive de l'urée sanguine rapidement au-dessus de toute ressource thérapeutique et ayant conduit la malade à la mort.

*
* *

Obs. nº 10 : *GLO... Martine.*

Née en 1948, étudiante, les premiers signes de la maladie apparaissent en avril 1965, à l'âge de 17 ans ; le syndrome général avec fièvre à 39° et amaigrissement rapide et important, s'accompagne de myalgies rhizoméliques et de quelques arthralgies des genoux, enfin d'un syndrome de Raynaud typique.

La malade est amenée en septembre 1965 à l'hôpital Cochin, l'examen est à ce stade entièrement normal en dehors d'une teinte lilas des orteils ; l'hémogramme montre une légère leucopénie à 5.000 ; la vitesse de sédimentation est à 25 à la première heure, la recherche de cellules de Hargraves retrouve jusqu'à 30 % de cellules typiques ; avec test de Hazrick positif, et présence d'anticorps antileucocytes et anti-DNA avec facteur antinucléaire positif à 1/500. Le syndrome musculaire s'accompagne d'altérations à l'E.M.G., de présence d'anticorps antimuscle. La sérologie rhumatoïde est négative ; pas d'atteinte rénale. L'immuno-électrophorèse est normale mais la malade recevait 16 mg par jour de Prednisone depuis trois mois.

La malade sort deux mois plus tard avec un traitement comprenant 20 mg de Prednisone et 1.000 mg d'Hydroxychloroquine ; elle est suivie régulièrement à la consultation de l'hôpital Cochin, malgré la normalisation de la vitesse de sédimentation, la présence de cellules de Hargraves persiste à plus de 10 %, de même qu'une hypergamma-globulinémie à 23 %, avec persistance des anticorps sériques.

Le 22 janvier 1966, on décide d'associer 200 mg d'Azathioprine, ce qui entraîne une disparition du syndrome de Raynaud, une diminution des gammaglobulines qui passent en trois mois de 13,99 g/l à 9,14 g/l. Par contre, les cellules de Hargraves restent présentes à 20 % après une chute transitoire à 2,2 % avec test de Hazrick positif.

La stabilisation clinique, la bonne tolérance hématologique de l'Azathioprine conduisent à diminuer la Prednisone jusqu'à 9 mg. Actuellement, malgré la présence de 18 % de cellules de Hargraves, la malade est en rémission clinique complète.

*
* *

Obs. nº 11 : *HUB... Christiane.*

Née en 1929, les premiers signes de la maladie apparaissent brutalement en juillet 1966, à l'âge de 27 ans, à type de vespertilio précédant de huit jours l'installation d'une polyarthrite subaiguë et d'un syndrome pleural.

Lors de la première hospitalisation à Cochin, en août 1956, on retrouve le vespertilio, une alopécie, une splénomégalie, une polyarthrite avec modifications objectives au niveau des métacarpophalangiennes et des interphalangiennes, l'ensemble s'accompagne d'une altération de l'état général avec fièvre. L'hémogramme montre une anémie à 3.700.000, une leucopénie à 3.000, le nombre des plaquettes est normal, la vitesse de sédimentation est à 88 à la première heure, recherche de cellules de Hargraves et test de Hazrick sont franchement positifs. On retrouve enfin les éléments d'une atteinte rénale avec protéinurie, hématurie minute à 280.000, la clearance de l'urée est à 48 %.

La Prednisone, à la dose de 35 mg par jour, entraîne une amélioration rapide, le sevrage est bien supporté ; on assure le relais par les antimalariques qui représentent pendant cinq ans la thérapeutique exclusive.

En juin 1962, la survenue de polyarthralgies avec altération de l'état général conduit à associer la Méthyl Prednisolone à la dose de 8 mg par jour, d'autant plus que le taux d'épuration de l'urée était revenu à 62 %.

La malade est suivie ensuite régulièrement à la consultation de l'hôpital Cochin, mais le sevrage corticoïde n'a pu être maintenu de façon définitive. Actuellement, cette malade est en état de rémission apparente depuis plus de cinq ans ; le traitement comprend 6 mg de Méthyl Prednisolone et 600 mg d'Hydroxychloroquine.

*
* *

Obs. nº 12 : *LEC... Madeleine.*

Chez cette malade née en 1904, sans profession, les premiers signes apparaissent en 1963, à l'âge de 59 ans, dix mois après l'ablation d'un thymome bénin et isolé. Il s'agit d'une poussée érythémateuse touchant le visage accompagnée d'une éruption éphémère siégeant aux deux avant-bras. A ces signes s'associent une poussée d'alopécie passagère, des œdème distaux, l'existence de points de folliculite de la pulpe des doigts et de la paume des mains, des signes d'arthrite multiple touchant les articulations interphalangiennes des doigts, les genoux, les chevilles, les pieds. L'état général est altéré : asthénie, amaigrissement, température à 38º.

C'est à cette occasion que la malade est hopitalisée à Marseille où l'on retrouve dans le sang périphérique la présence de cellules de Hargraves ; la corticothérapie associée aux antimalariques améliore provisoirement la malade.

Trois mois plus tard, nouvelle poussée, lors de l'hospitalisation à Cochin, on note un discret érythème du visage, peu de modification objective des articulations, de petits troubles psychiques d'allure dépressive sans modification de l'E.E.G. La vitesse de sédimentation est autour de 30 à la première heure, l'hémogramme est normal, présence de nombreux corps libres dans le sang périphérique, pas de cellules de Hargraves typiques, test de Hazrick négatif. La biopsie synoviale montre quelques traînées cellulaires à prédominance lymphohistiocytaire, mais aucun signe spécifique ; la biopsie rénale une ébauche de glomérulopathie avec hypercellularité surtout aux dépens des cellules endothéliales, pas d'image d'anses en fil de fer.

La malade sort avec 6 mg de Prednisone. L'absence d'amélioration franche conduit à une nouvelle hospitalisation, l'état clinique reste inchangé, la vitesse de sédimentation est autour de 15, toujours pas de cellules de Hargraves typiques, mais un facteur antinucléaire positif au 1/50 avec fluorescence homogène, une hypergammaglobulinémie à 21 %. On note, d'autre part, un léger ralentissement psychique avec une très discrète hypofixation de l'iode radioactif au niveau du corps tyroïde (8 % à la première heure) mais pas d'anticorps antithyroïdien.

Cette malade sort nettement améliorée par 12 mg de Prednisone.

*
* *

Obs. nº 13 : *MON... Jacqueline.*

La maladie se manifeste à l'âge de 18 ans par des poussées résolutives de polyarthrite d'abord considérées comme manifestations d'un rhumatisme streptococcique et traitées comme telles, sans résultat.

Trois ans plus tard, le tableau est évocateur devant l'altération de l'état général, le vespertilio, la péricardite, les opacités pulmonaires diffuses et, surtout, la présence de 8 % de cellules de Hargraves avec test de Hazrick positif.

L'évolution est rapidement satisfaisante sous corticothérapie ; les antimalariques qui avaient permis de réduire les doses de corticoïdes à 4 mg par jour doivent être abandonnées après quelques années, en raison de la survenue d'altérations de l'électro-rétinogramme.

Alors que douze ans après le début, Mme MON... est en état de maladie inapparente, une intervention dentaire provoque une poussée surtout biologique : VS à 41, 22 % de cellules de Hargraves, 24 % de gamma-globulines, diminution discrète de la B1C ; facteur antinucléaire positif.

Cette poussée cède rapidement sous 25 mg de Prednisone. En dépit d'un état clinique relativement satisfaisant, les stigmates biologiques demeurent quasi permanentes au cours des mois qui suivent. De fortes doses de corticoïdes devenant nécessaires, on décide d'associer 12 mg de Chloraminophène, ce qui permet de ramener de 20 à 17 mg la dose quotidienne de Prednisone. Une trop grande leucopénie oblige à interrompre le traitement et la malade reste à 20 mg de Prednisone.

Obs. nº 14 : *MON... Serge.*

Né en 1951, les premiers signes de la maladie apparaissent en 1961, à l'âge de 10 ans, sous forme d'une polyarthrite fébrile, fluxionnaire et fugace touchant les métacarpophalangiennes, les poignets, les genoux. Cette atteinte articulaire s'accompagne d'une atteinte cardiaque se manifestant par un souffle systolique indiscutable, le tout survenant après une angine rouge.

L'ensemble cède rapidement sous Pénicilline et corticothérapie.

Deux ans plus tard, nouvelle crise polyarticulaire sans angine, sans souffle cardiaque, traitée par l'Extencilline.

En 1964, une injection d'Extencilline déclenche une poussée érythémateuse du visage en aile de papillon, avec protéinurie qui régresse sous corticothérapie.

La survenue en janvier 1965 d'une éruption identique à l'occasion d'une nouvelle injection motivée par une poussée de polyarthrite, conduit à hospitaliser cet enfant à l'hôpital Cochin.

A l'examen, on retrouve un vespertilio typique, une splénomégalie, une adénomégalie, un souffle systolique de base, une protéinurie avec discrète hématurie microscopique ; l'hémogramme montre une leucopénie à 5.000, la vitesse de sédimentation est à 41 à la première heure, l'électrophorèse montre une hypergamma-globulinémie à 30 %, la recherche de cellules de Hargraves n'est pas franchement positive, mais le test de Hazrick est positif à plusieurs reprises ; on retrouve des anticorps antileucocytes et anti-DNA, la sérologie rhumatoïde est négative.

La biopsie cutanée montre une basale très irrégulière qui est le siège d'infiltrats cellulaires inflammatoires ; les noyaux ont parfois un aspect pycnotique.

La Prednisone à la dose de 20 mg/jour entraîne une amélioration rapide, mais le sevrage s'accompagne d'un phénomène de rebond avec gonflement douloureux des articulations interphalangiennes, de sorte que l'on est contraint de se maintenir à la dose de 12 mg/jour de Prednisone, associée à 600 mg d'Hydroxychloroquine.

En juin 1965, l'apparition d'un souffle diastolique associé au souffle de rétrécissement aortique, sans autre modification, conduit à augmenter les doses de corticoïdes à 15 mg/jour, puis 25 mg ; ce traitement entraîne une chute de la vitesse de sédimentation, la disparition quasi complète de cellules de Hargraves, une chute de 8 % du taux des gamma-globulines.

On tente alors un traitement par l'Azathioprine à la dose de 200 mg/jour qui permet de diminuer à 12 mg la dose de Prednisone, malgré ce traitement, la vitesse de sédimentation s'accélère, la présence de cellules de Hargraves persiste.

Une tentative de traitement par 8 mg/jour de Chloraminophène fait disparaître provisoirement les cellules de Hargraves.

Lors de la dernière hospitalisation, cet enfant, malgré un traitement associant 12 mg de Prednisone et 8 mg de Chloraminophène, présentait toujours dans le sang périphérique des cellules de Hargraves malgré l'absence de toute poussée clinique.

*
* *

Obs. nº 15 : *PEP... Paulette.*

Née en 1939, ouvrière spécialisée, les premiers signes de la maladie apparaissent brutalement en janvier 1961 à l'âge de 22 ans ; atteinte bilatérale des poignets sans modification objective, avec altération de l'état général. Au cours des années suivantes, plusieurs poussées de polyarthrite malgré la corticothérapie, mais l'apparition d'une éruption du visage avec syndrome général et dyspnée conduit la malade à l'hôpital Cochin en septembre 1963, deux ans après le début de la maladie.

Le syndrome général est sévère, cachexie, dyspnée, température à 39º, par contre, aucune manifestation articulaire, mais une submatité des bases, assourdissement des bruits du cœur avec tachycardie, galop, sans signe de

péricardite à l'E.C.G., mais avec troubles de la repolarisation évoquant une myocardite ; douleur à la palpation du foie ; l'hémogramme montre une leucopénie à 3.800 ; pas d'anémie, la vitesse de sédimentation est à 108 à la première heure, l'électrophorèse retrouve 27 % de gamma-globulines, la recherche de cellules de Hargraves est positive avec test de Hazrick positif. La sérologie rhumatoïde reste négative, la fonction rénale est normale.

La biopsie rénale est normale, la biopsie synoviale montre des modifications des vaisseaux capillaires avec épaississement des parois et thromboses intravasculaires.

La corticothérapie majeure sous forme d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone, associée au traitement tonicardiaque, entraîne une amélioration rapide ; le sevrage est bien supporté.

La malade est suivie ensuite régulièrement, elle est bien équilibrée par 10 mg de Prednisone et 600 mg d'Hydroxychloroquine.

*
* *

Obs. nº 16 : *PER... Michèle.*

Chez cette malade née en 1940, les premiers signes de la maladie apparaissent en 1954 à l'âge de 14 ans sous forme d'une polyarthrite subaiguë, rebelle aux corticoïdes ; ce n'est qu'un an plus tard que le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est porté devant une éruption typique du visage associée à une pleurésie bilatérale.

Depuis, la maladie évolue par poussées successives comportant chacune un certain nombre d'éléments : une altération de l'état général, des polyarthralgies fluxionnaires avec épanchement sans signe radiologique, des poussées d'alopécie transitoires, des signes cutanés enfin. En effet, outre le vespertilio typique apparaissent des lésions érythémateuses des coudes et des genoux avec hypersensibilisation solaire, des accidents d'intolérance médicamenteuse avec rash cutané scarlatiniforme, des nodules sous-cutanés d'évolution spontanément régressifs.

Les éléments de l'atteinte viscérale sont constitués par :

Une pleurésie bilatérale lors de la première poussée : s'accompagnant d'une atteinte rénale avec protéinurie à 1 g/l, hématurie microscopique à 13.000 par minute avec clearance de l'urée à 35 ml/minute.

La biopsie rénale retrouve la présence d'anses en fil de fer avec nécrose partielle de certains glomérules et hyperplasie endothéliale. Ces atteintes viscérales s'accompagnent d'un syndrome de Raynaud typique et de poussées d'adénomégalies passagères. Sur le plan biologique : au cours des poussées, la vitesse de sédimentation s'accélère, la leucopénie apparaît, l'électrophorèse montre une augmentation des alpha 2 et des gamma-globulines avec chute de la fraction bêta 1 A à l'immuno-électrophorèse.

La recherche de cellules de Hargraves est positive chaque fois avec présence du facteur de Hazrick, d'anticorps anti-DNA et antinucléoprotéines, surtout présence d'anticorps antinucléaires par immuno-fluorescence à un taux supérieur à 1/100. Les réactions sérologiques de la syphilis sont restées négatives, de même que la sérologie rhumatoïde.

Les complications de la corticothérapie au long cours, nécessaire en raison d'une corticodépendance étroite de la maladie, ont conduit à tenter de diminuer les doses en associant 100 mg par jour d'Azathioprine, après six mois de traitement survient une poussée cutanée avec pourcentage élevé de cellules de Hargraves, on substitue alors à ce traitement 6 mg de Chloraminophène associé toujours à 8 mg de Prednisone ; la persistance de la poussée cutanée, l'accélération de la vitesse de sédimentation conduit à reprendre un traitement associant 12 mg de Prednisone, 100 mg d'Azathioprine, 800 mg d'Hydroxychloroquine, qui déclenche une nette amélioration cutanée avec chute de la vitesse de sédimentation et prise de poids.

Dix mois plus tard, une nouvelle poussée cutanée conduit à une nouvelle hospitalisation ; la vitesse de sédimentation est normale, les réactions sériques

sont normales, la recherche de cellules de Hargraves est négative ; le bilan rénal est normalisé avec clearance de l'urée à 81 ml/minute.

La maladie apparaît donc stabilisée, on arrête l'Azathioprine, 40 mg de Prednisone atténuent rapidement les manifestations cutanées.

La malade sort avec 30 mg de Prednisone dans un état stationnaire. Elle est actuellement suivie à la consultation.

*
* *

Obs. nº 17 : *PIER... Françoise.*

Maladie lupique apparue à l'âge de 33 ans dont le premier signe est représenté par un syndrome de Raynaud, suivi de deux poussées successives d'alopécie passagère, concomitante d'une hyper-sensibilité au soleil.

Deux ans après les premiers signes, surviennent des manifestations polyarticulaires diffuses guérissant sans séquelle ni radiologique, ni histologique, mais suivies d'une grande poussée de la maladie avec fièvre, signes cutanés, splénomégalie et enfin crise comitiale.

Biologiquement, vitesse de sédimentation supérieure à 100, hypergammaglobulinémie, plus de 3 % de cellules de Hargraves, test de Hazrick positif, présence d'anticorps antihématies, antiplaquettes, antileucocytes, antinoyaux et même présence d'anticoagulants circulants.

Enfin, glomérulo-néphrite avec syndrome biologique et histologique typique par la présence d'anses en fil de fer.

Cette lupo-érythémato-viscérite est remarquable par certains aspects :

— une dyskinésie hypotonique des deux tiers inférieurs de l'œsophage,

— une atteinte musculaire cliniquement latente, mais affirmée par l'élévation des enzymes musculaires et par l'atteinte myogène à l'électromyogramme. Cette atteinte apparaît comme un aspect de myosite non spécifique sur la biopsie. Pas d'anticorps antimuscle,

— une insuffisance ventilatoire modérée de type mixte sans modification de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire,

— des troubles de la sensibilité évoquant une névrite du fémoro-cutané gauche d'évolution spontanément réversible,

— l'inefficacité des immuno-suppresseurs, la toxicité rapide des antimalariques a conduit chez cette malade à utiliser les corticoïdes de façon exclusive à la dose de 27 mg par jour.

*
* *

Obs. nº 18 : *RIC... Denise.*

Chez cette malade née en 1895, les premiers signes de la maladie sont apparus en 1961, à l'âge de 66 ans, sous forme d'une polyarthrite atteignant les épaules, les poignets, les mains, les genoux, les chevilles. Considérée d'abord comme rhumatoïde malgré la négativité de la réaction de Waaler et Rose, et traitée par les corticoïdes. Mais, deux ans plus tard, lors d'une tentative de réduction de corticothérapie, une altération de l'état général, avec un amaigrissement de 3 kg, une fièvre autour de 38º, une leucopénie à 4.000, la présence de plus de 10 % de cellules de Hargraves dans le sang périphérique, le test de Hazrick positif conduisent au diagnostic de maladie lupique. Malgré la reprise du traitement corticoïde s'installe une pyrexie intense avec tuphos, anémie, leucopénie, thrombopénie à 18.000 plaquettes, associée à dyspnée, signes d'ischémie à l'E.C.G. ; seule une corticothérapie massive associée à un traitement antibiotique majeur par voie parentérale ont permis de passer le cap de cette poussée aiguë de la maladie.

Le retour de l'activité de cette malade a cependant objectivé l'existence d'une myopathie avec tracé d'allure myogène à l'E.M.G. dont l'étiologie exacte n'a pu être tranchée par la biopsie musculaire.

Parallèlement, sont apparus les premiers signes d'une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche, radiologiquement évidente. Par la suite, malgré un traitement d'entretien à 8 mg de Prednisone, les poussées articulaires avec signes objectifs se sont succédé touchant essentiellement métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales, avec aggravation progressive de l'atteinte de la hanche gauche conduisant à augmenter les doses de corticoïdes malgré la porose vertébrale débutante, et à poser le problème d'un traitement immunosuppresseur dont l'indication reste délicate en raison de la poussée d'aplasie présente lors de précédente poussée aiguë de la maladie.

En octobre 1967, l'hémogramme est normal, la vitesse de sédimentation autour de 10 à la première heure, pas de cellules de Hargraves typiques, pas d'hypergamma globulinémie, complément sérique dans les limites de la normale.

*
* *

Obs. nº 19 : *SEG... Madeleine.*

Chez cette malade, née en 1927, âgée de 32 ans, apparaissent à la suite d'une angine, plusieurs poussées de pyélonéphrite successives avec intolérance à l'iode lors d'une urographie intraveineuse, les fonctions rénales sont normales : il n'y a pas de protéinurie.

Trois ans plus tard apparaissent de petits troubles psychiques d'allure dépressive avec leucopénie à 5.300 sans anémie, suivie six mois plus tard d'un zona intercostal.

Enfin, surviennent en 1963 des douleurs tarso-métatarsiennes et métatarsophalangiennes avec tuméfaction suivies rapidement d'une atteinte des métacarpophalangiennes et des interphalangiennes proximales, suivies de crises douloureuses hémithoraciques.

Puis une érythrodermie généralisée est déclenchée à l'occasion d'une chrysothérapie.

La première hospitalisation a lieu en décembre 1964. La malade a perdu 3 kg ; la température est à 38º, on note des atteintes polyarticulaires des mains et des pieds ; une alopécie temporale gauche, des adénopathies axillaires et inguinales.

Sur le plan biologique :

— 4.540.000 hématies,

— 6.200 leucocytes,

— VS supérieure à 100 à la première heure.

La recherche de cellules de Hargraves, le test de Hazrick est positif à de nombreuses reprises, Waaler-Rose positif à 1/64 ; latex positif à 1/1280 ; hématurie/minute à 2.600 puis 5.960 ; albuminurie à 270 mg par 24 heures. Enfin, signes de péricardite à l'E.C.G.

En mars 1965, après une période de stabilisation, apparition d'un vespertilio typique avec aspect télangiectasique au niveau des pommettes, poussée de folliculite et infiltration dermo-épidermique ; l'évolution est rapidement favorable sous 40 mg de Prednisone et 600 mg d'Hydroxychloroquine.

En juin 1966, le sevrage corticoïde a été bien toléré mais la survenue de poussées cutanées au niveau des doigts et des douleurs médio-thoraciques conduisent à associer 5 mg de Prednisone, 6 mg de Chloraminophène. Ce traitement ne déclenche pas de grande amélioration clinique, sur le plan biologique, les cellules de Hargraves restent absentes mais la vitesse de sédimentation reste accélérée, une hypergamma-globulinémie apparaît, la leucopénie est à 2.600. On décide d'interrompre le Chloraminophène après quatre mois de traitement, d'autant que les arthralgies sont réapparues. On donne 10 mg de Prednisone qui suffisent à faire céder la poussée.

Par la suite, on diminue les doses de Prednisone à 5 mg. La malade est actuellement en état de rémission apparente ; on note seulement une petite poussée d'érythème facial lors de l'exposition au soleil au mois d'août, facilement atténuée par une brève accentuation du traitement corticoïde.

*
* *

Obs. nº 20 : *SERP... Lucienne.*

Chez cette malade, née en 1917, les premiers signes de la maladie apparaissent en 1953 à l'âge de 34 ans par une atteinte des inter-phalangiennes proximales de mains. En dix ans se constitue une polyarthrite totale touchant en particulier les deux articulations coxofémorales, plus accessoirement les temporo-maxillaires, les sterno-claviculaires.

Au début, la chrysothérapie a été bien tolérée, puis la corticothérapie institutée est restée ininterrompue pendant dix ans du fait de la cortico-dépendance et malgré de nombreux ennuis : ostéopathie déminéralisante, myopathie passagère et même perforation d'un ulcus du bulbe.

Cette malade a subi successivement : une synovectomie de la hanche droite à 45 ans, une ténotomie des adducteurs bilatérale à 46 ans, une prothèse de la hanche gauche (cup) à 50 ans. Cette malade pose, d'autre part, le difficile problème nosologique d'une éventuelle polyarthrite lupique.

Sur le plan clinique :

— un syndrome de Gougerot Sjogren certain,

— un syndrome de Raynaud incertain.

Biologiquement :

— une vitesse de sédimentation supérieure à 100 à la première heure, une leucopénie intermittente à 3.400 ; la sérologie rhumatoïde est toujours restée négative mais on a retrouvé à plusieurs reprises des images de nucléo-phagocytose dont certains typiques du phénomène L.E. Le test de Hazrick est resté chaque fois négatif, la recherche de F.A.N. est positive au 1/500, il existe des anticorps antileucocytes ; l'électrophorèse montre une hypergamma-globulinémie ayant pu atteindre 30 % avec augmentation très forte des IgM, moins forte des IgG, la bêta 1 C est légèrement diminuée mais le complément sérique est normal à 38,5 unités/ml. Les fonctions rénales sont très discrètement perturbées, protéinurie intermittente, 5.000 hématies/mn au compte d'Addis.

La biopsie synoviale montre exclusivement des lésions de capillaronécrose.

Donc, actuellement, de nombreux arguments en faveurs du lupus ; pas de certitude.

CHAPITRE II

## ETUDE BIOLOGIQUE

Corrélations entre :

Lymphocytose périphérique et vitesse de sédimentation.

## ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| L.T. | Lymphocytes totaux |
| V.S. | Vitesse de sédimentation à la première heure |
| C.L.E. | Cellules L.E. |
| F.A.N. | Facteurs antinucléaires |
| A.D.N. | Acide Desoxy Ribonucléique |
| A. | Azathioprine |
| C.A.P. | Chloraminophène |
| Ch. | Chloroquine |
| H. Ch. | Hydroxychloroquine |
| P. | Prednisone |

Ci-contre le modèle de la courbe que nous avons utilisée pour exprimer nos résultats

En abcisse le temps en mois ; en ordonnée d'une part le chiffre de vitesse de sédimentation (V.S.) à la première heure ; d'autre part le nombre de lymphocytes totaux (L.T.).

Nous avons figuré en bas du graphique les traitements en nous limitant à la Prednisone, aux immunosupresseurs, aux antipaludéens de synthèse.

En haut du graphique se trouvent les indices de poussée.

Ces indices varient de 1 à 3 et se répartissent comme suit : Pour la poussée clinique :

— 1 Absence de rémission complète

— 2 Poussée clinique avec signes objectifs sans élévation thermique, sans perte de poids

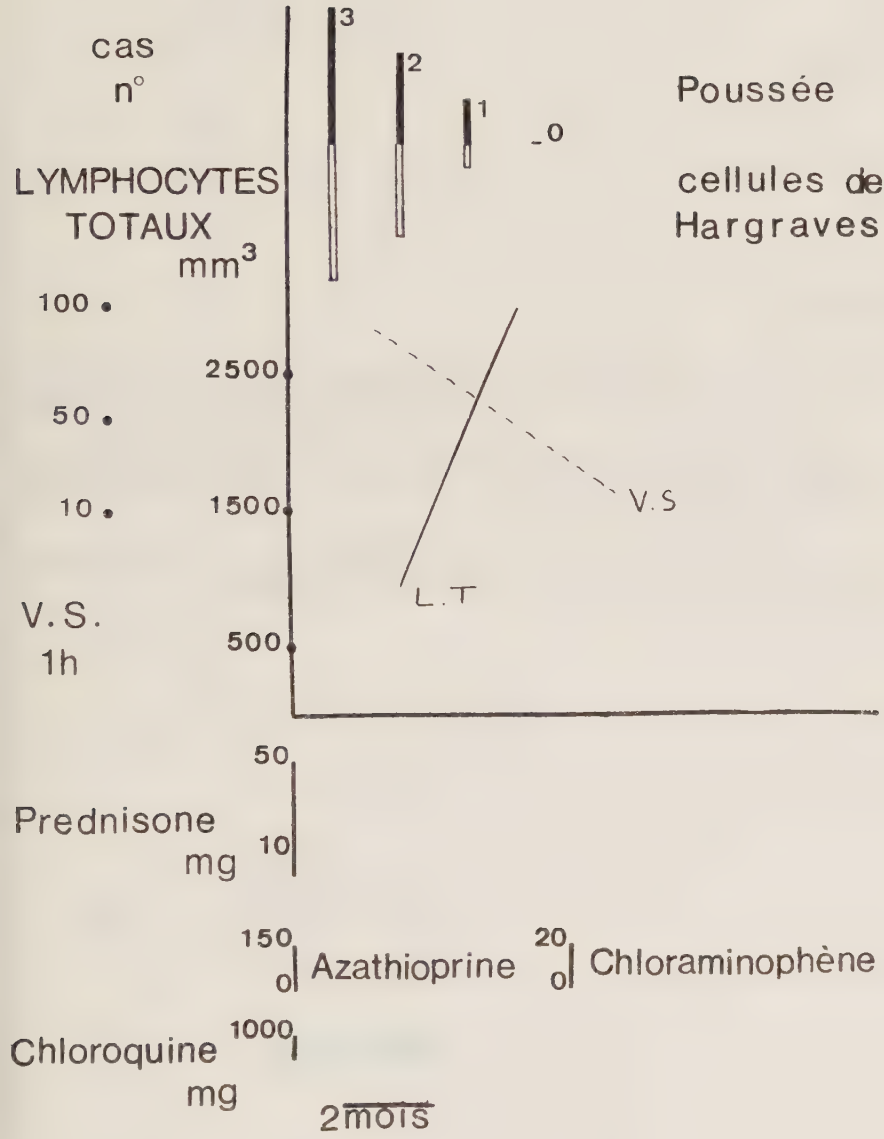
— 3 Grande flambée évolutive avec élévation thermique, perte de poids.

Pour ce qui est de l'existence de cellules de Hargraves : il s'agit toujours d'une recherche faite par la méthode du caillot dans le sang périphérique :

— 1 moins de 1 % de cellules typiques

— 2 entre 1 et 5 %

— 3 plus de 5 %.

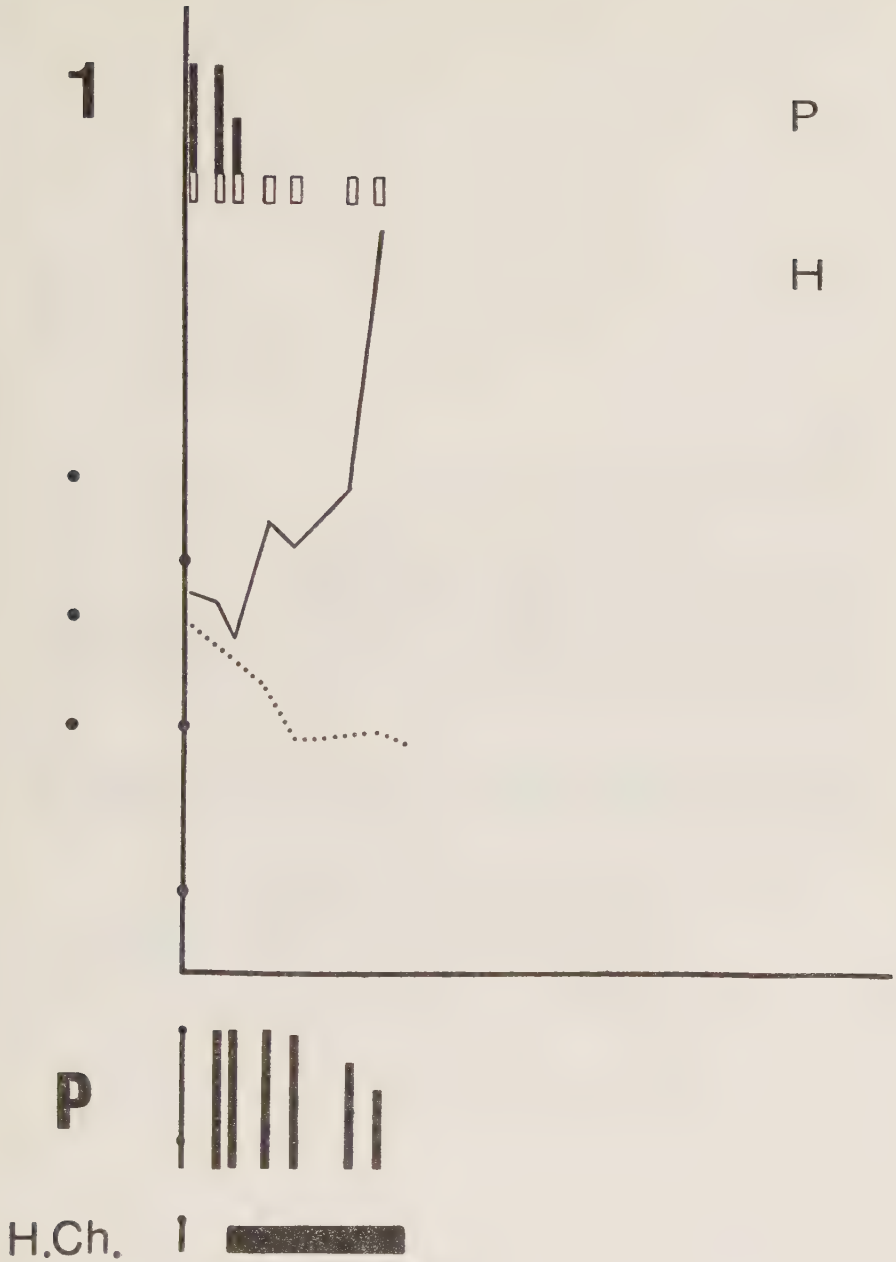

cas
n°
3
2
1
0
Poussée
cellules de
Hargraves
LYMPHOCYTES
TOTAUX
mm3
100
50
10
2500
1500
500
V.S
L.T
V.S.
1h
50
10
Prednisone
mg
150
0
Azathioprine
20
0
Chloraminophène
Chloroquine
1000
mg
2 mois

Obs. n° 1

Sur ce graphique, l'amélioration clinique s'accompagne d'une normalisation de la V.S. avec remontée des L.T. de 2.300 à 4.500.

Cette rémission est déclenchée par 50 mg. de Prednisone, la diminution progressive des corticoïdes ne déclenche pas de nouvelle poussée évolutive.

A noter que la remontée du nombre des L.T. se poursuit malgré la diminution des doses de corticoïdes.


1
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 2

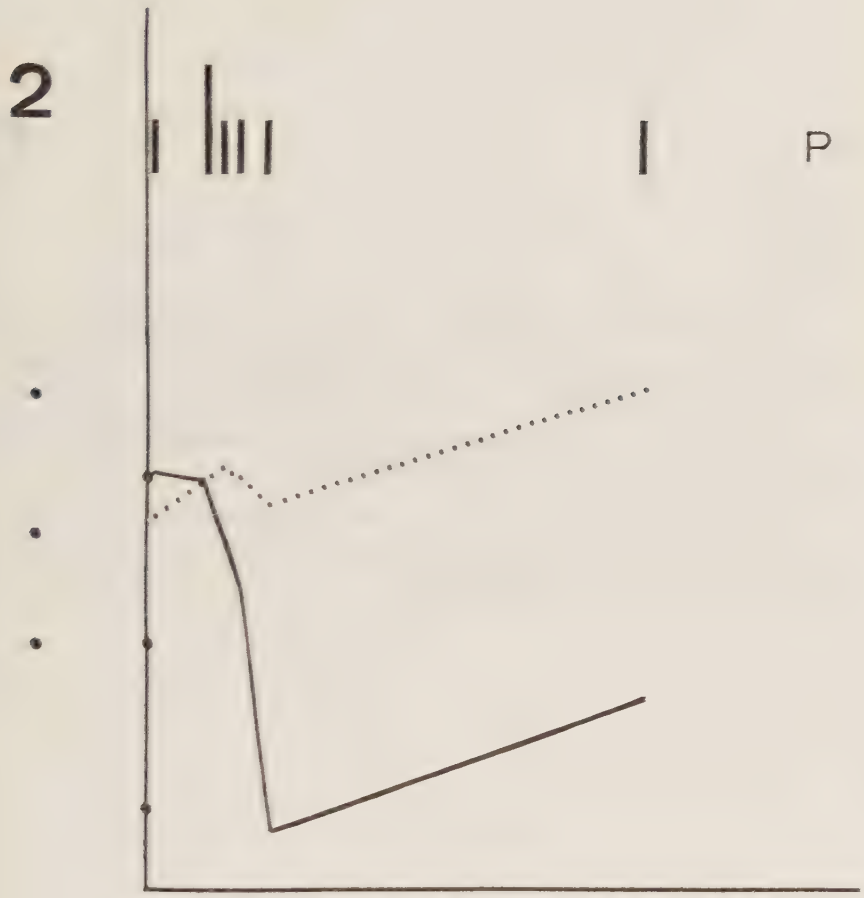
Chez cette malade, la recherche du C.L.E. a toujours été négative.

La première poussée s'accompagne de signes généraux, elle est suivie d'une poussée d'adénopathies.

La chute des L.T., qui est considérable puisque les L.T. passent de 2.500 à 400, apparaît immédiatement après la période de poussée ganglionnaire transitoire qui dura seulement quelques jours.

6 mois plus tard, la lymphopénie persiste, la V.S. est à 100, la biopsie synoviale est en faveur d'une synovite lupique, les cellules de Hargraves restent absentes du sang périphérique.

Résumé : Pas de cellules de Hargraves
pas de croisement des courbes net
mais lymphopénie considérable et rapide apparue quelques jours après une poussée ganglionnaire transitoire
synovite lupique apparue en période de lymphopénie


2
P

Obs. n° 3

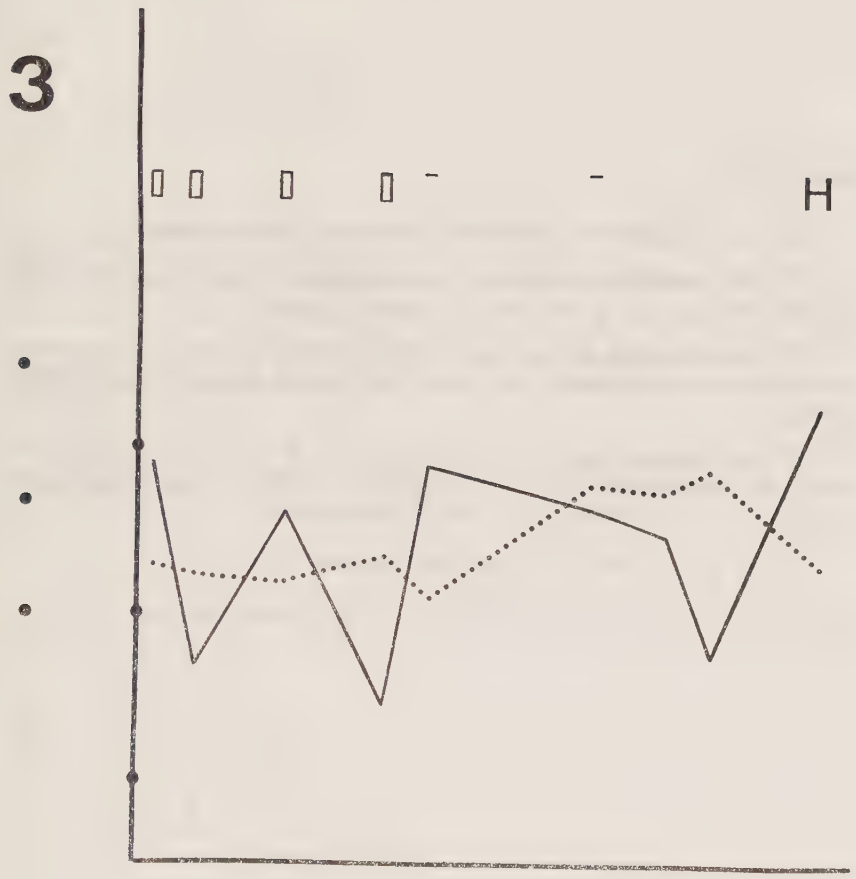
Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent.

1°) La présence de C.L.E. ne s'accompagne pas d'une forte accélération de la V.S., les L.T. sont essentiellement variables.

2°) A noter que la deuxième poussée lymphopénique s'accompagne d'une discrète accélération de la V.S.

Ce phénomène est retrouvé à la fin de l'évolution.

3°) Il est suivi d'un croisement de courbes : les L.T. passent de 1.200 à 2.600, la V.S. de 60 à 20.


3
H

Obs. n° 4

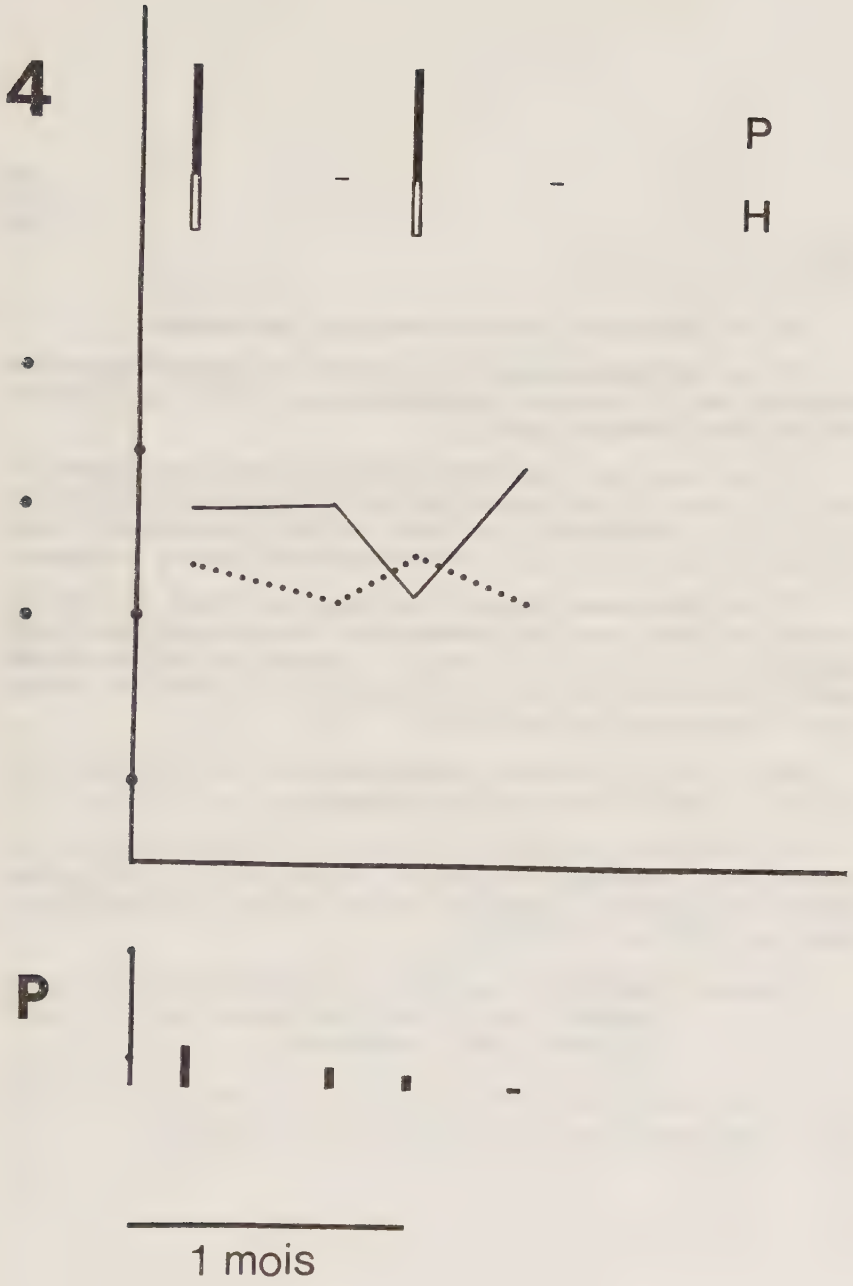
Sur ce graphique, certains éléments apparaissent :

1°) La première poussée s'accompagne d'une discrète accélération de la V.S. à 20, les L.T. sont à 2.200.

2°) La tentative de sevrage corticoïde déclenche une poussée transitoire avec élévation de la V.S. et chute des L.T. de 2.200 à 1.700.

3°) La normalisation spontanée de la V.S. s'accompagne d'une augmentation des L.T. de 1.700 à 2.500 ; indépendamment de toute modification de la corticothérapie.

Ici le croisement des courbes est très net.


4
P
H
P
1 mois

Obs. n° 5 a

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1°) La première poussée de la maladie ne s'accompagne pas de chute des L.T. et même l'accélération de la V.S. est concommitante d'une élévation des L.T.

2°) Au cours de la deuxième grande poussée avec apparition de C.L.E., les L.T. sont entre 1.000 et 1.500, c'est-à-dire bas, la V.S. à 110. La chute des L.T. de 2.800 à 1.200 a précédé de 6 mois l'apparition des C.L.E., cela indépendamment de tout traitement

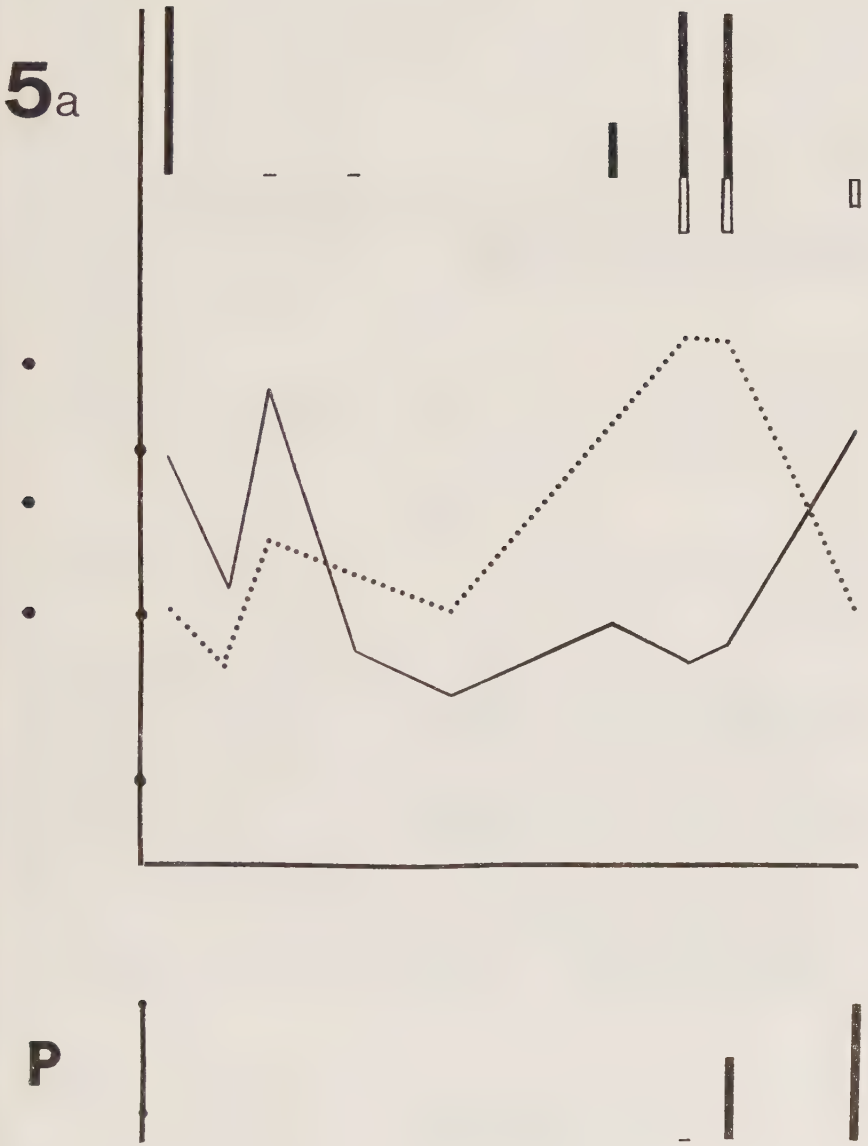
3°) La prednisone d'abord à la dose de 30 mg. puis de 50 entraîne en deux mois une amélioration clinique avec une chute rapide de la V.S. de 110 à 10 ; les L.T. passent de 1.250 à plus de 1.500 ; le nombre des C.L.E. disparaît pratiquement de même que les anticorps antileucocytes.

Note. — La première poussée était faite de purpura avec anémie à 1.600.000 (sans grande accélération de la V.S.).

La deuxième poussée est faite d'une atteinte cutanée et rénale avec adénomégalie dont la biopsie montre une hypertrophie des centres germinatifs, certains aspects cellulaires évoquant la cellule de Sternberg.

Résumé : L'apparition des C.L.E. s'accompagne d'une accélération de la V.S. et d'une chute des L.T. l'ayant précédée 6 mois auparavant.

La corticothérapie déclenche une chute brutale de la V.S. avec hyperlymphocytose et croisement des courbes.


5a
P

Obs. n° 5 b

Sur cette courbe, on assiste à une chute progressive de la lymphocytose, tout à fait isolée.

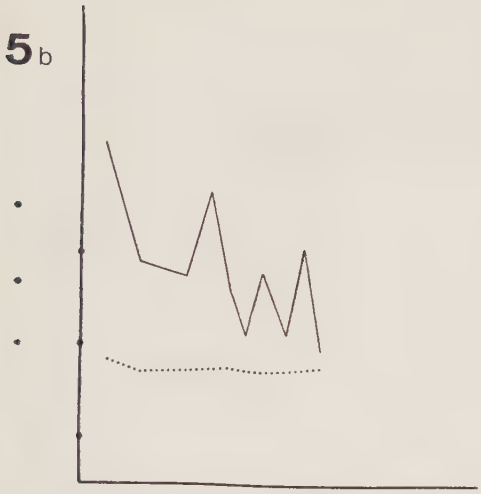
Obs. n° 5 c

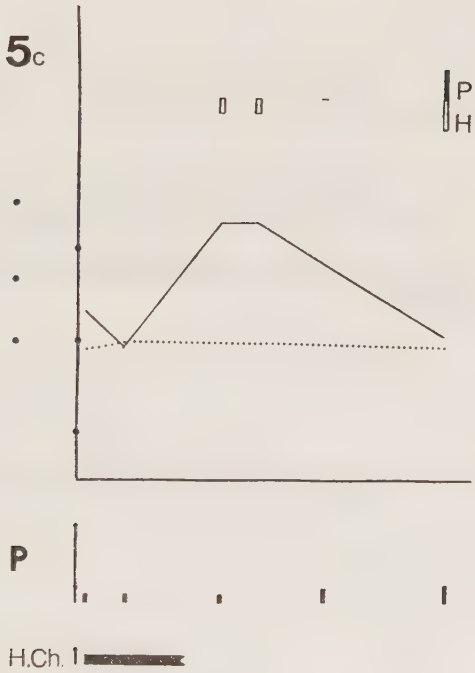
Ici, l'apparition de quelques C.L.E. s'accompagne d'une augmentation des L.T. à plus de 2.500 après environ 1 an de lymphopénie relative.

Par contre, une nouvelle poussée clinique avec adénopathie, 2 à 3 % de C.L.E., sans modification de la V.S. s'accompagne d'une chute de L.T. de 2.800 à 500.

Cette poussée survient malgré l'augmentation des doses de corticoïdes de 6 à 12 mg.

L'augmentation de la corticothérapie n'entraîne pas de poussée de lymphocytose.


5b


5c
P
H
P
H.Ch. 1

Obs. n° 5

**COURBE DE CORRELATION ENTRE V.S. ET L.T.**

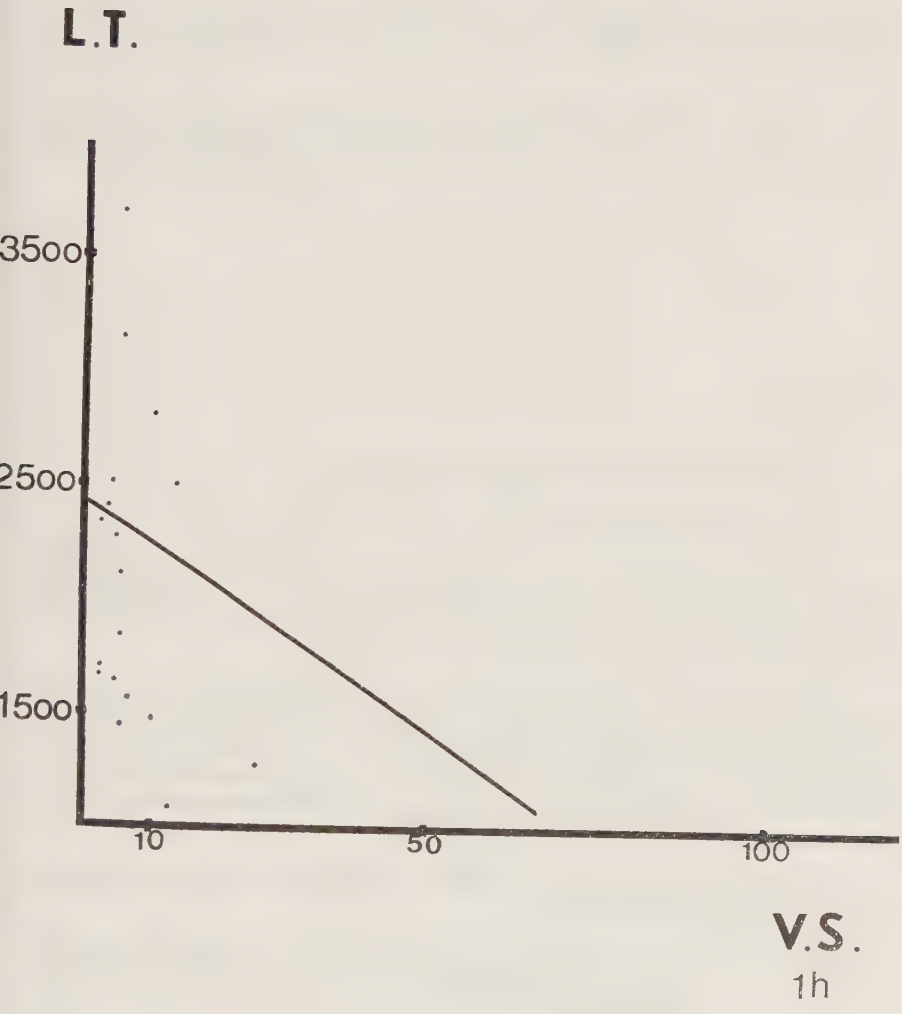
— Variations inverses de la vitesse de sédimentation et de la lymphocytose périphérique.

— Quant la V.S. se normalise, les lymphocytes augmentent.

— Sur les 18 points utilisés dans le calcul de la courbe, 3 points seulement sont considérés sous corticothérapie majeure.

**Les autres points représentent les variations spontanées de la maladie.**

# 5



Obs. n° 6 a

Sur ce graphique, certains éléments apparaissent :

1) Au cours de la première poussée clinique, 2 % de C.L.E. V.S. à 50, L.T. à 500.

2) Sous corticothérapie : la disparition des C.L.E. s'accompagne de la normalisation de la V.S., d'une remontée des L.T. de 500 à 1.200.

3) Une nouvelle poussée s'accompagne d'une remontée brutale des L.T. de 50 à 1.700 (phénomène paradoxal survenu indépendamment de toute modification thérapeutique).

Obs. n° 6 b

Ce graphique montre plusieurs éléments :

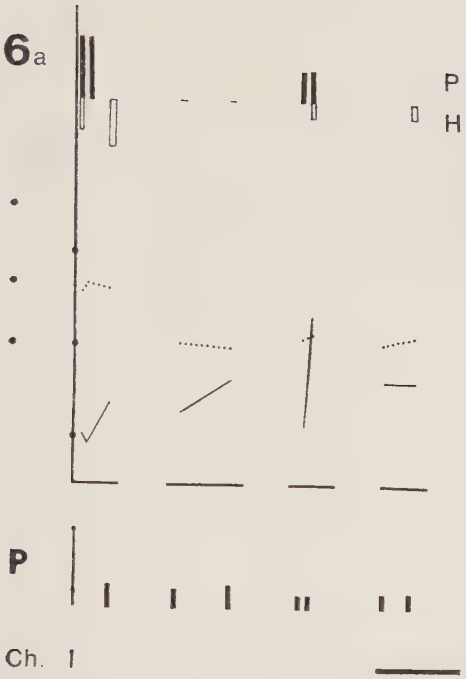
1) Une poussée évolutive avec V.S. à 30 et L.T. à 1.700.

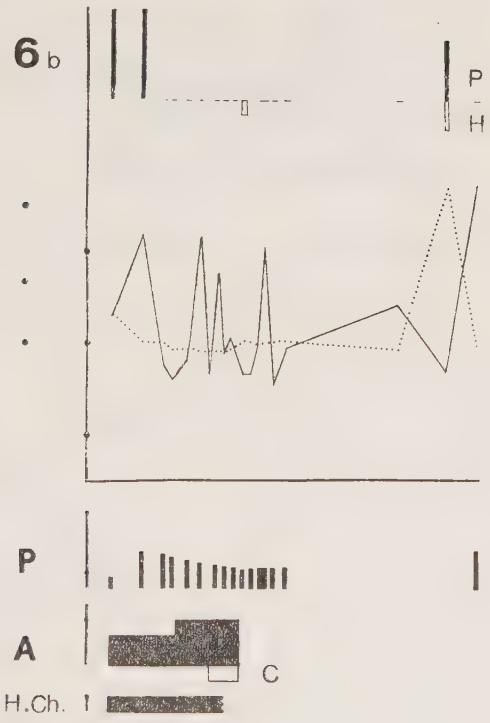
2) Malgré l'absence d'amélioration clinique et de modification thérapeutique, la normalisation de la V.S. s'accompagne d'une poussée des L.T. de 1.700 à 2.700, donc en l'absence de toute modification du traitement corticoïde.

3) La phase de rémission permet une diminution progressive des doses de corticoïdes. On observe pendant cette période de larges oscillations de la lymphocytose ; à noter qu'une chute durable des L.T. à 1.200 s'accompagne d'une élévation concommitante, mais relative, de la V.S. ; la poussée de lymphocytose qui succède entraîne une chute de V.S.

4) Lors de la dernière flambée évolutive, l'entrecroisement des courbes est très net.

Résumé. — La première poussée évolutive majeure s'accompagne d'accélération de la V.S. et de chute des L.T.
La dernière poussée montre le croisement caractéristique des courbes de V.S. et de L.T. d'abord défavorable ensuite favorable grâce à l'augmentation des doses de prednisone.


6a
P
H
P
Ch.


6b
P
H
P
A
C
H.Ch.

Obs. n° 7

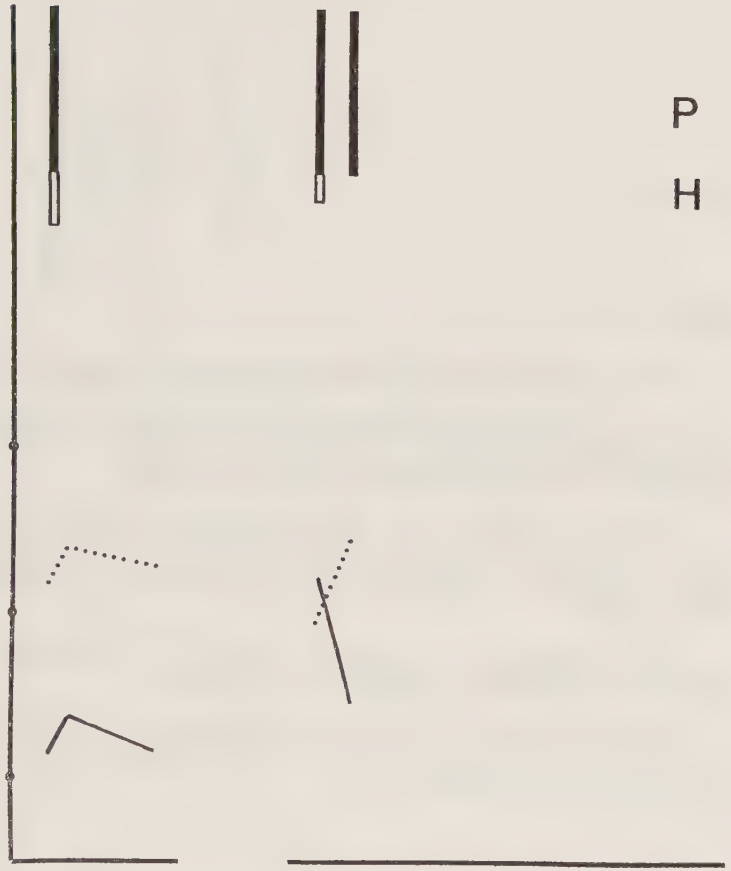
Sur ce graphique, nous voyons que :

1) Au cours de la première poussée clinique, la V.S. est à 35, les L.T. sont bas inférieurs à 1.000.

2) Au cours d'une deuxième poussée, la V.S. passe de 10 à 40, les L.T. de 1.750 à 1.000.

Le croisement des courbes est net.

7




P

Ch.

Obs. n° 8

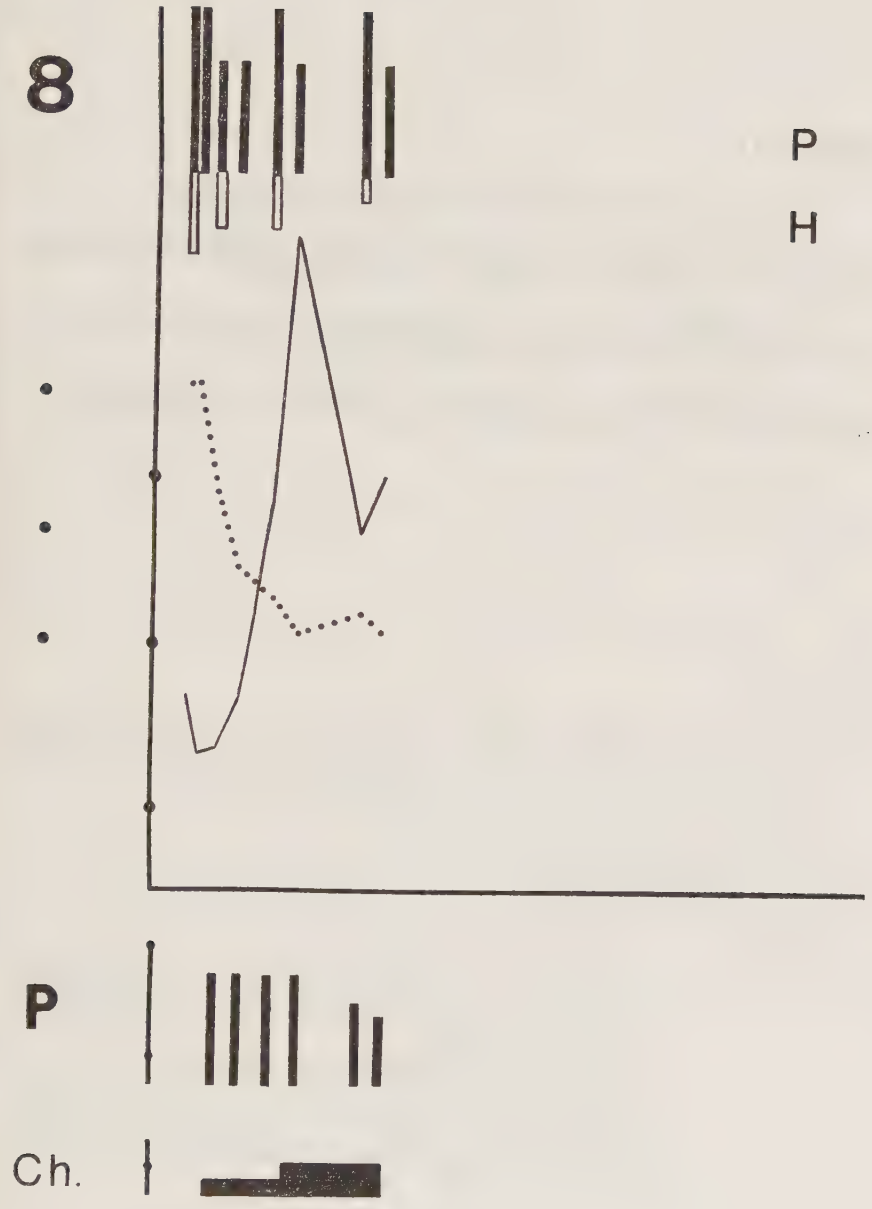
Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1) La première grande poussée avec plus de 5 % de C.L.E. s'accompagne d'une V.S. à 100, les L.T. sont à 1.000 puis 800 en dépit d'une leucocytose à 9.400 puis 7.800.

2) La chute de la V.S. de 100 à 10 en 2 mois grâce à 40 mg de Prednisone, avec nette diminution des C.L.E., s'accompagne d'une remontée considérable du nombre des L.T. qui passe de 700 à 3.900.

3) Le retour à la normale des L.T. s'accompagne d'une discrète accélération passagère de la V.S.

La chute des L.T. est contemporaine du début de sevrage corticoïde qui s'accompagne en outre d'une accélération discrète et transitoire de la V.S.


8
P
H
P
Ch.

Obs. n° 9 a

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1) La chute des L.T. de 2.250 à 1.500 au cours de la poussée clinique avec présence de C.L.E. (plus de 10 %).

2) La chute de la V.S. s'accompagne d'une remontée des L.T. de 1.500 à 2.800 avec diminution des C.L.E.

3) En l'absence de rémission complète, la V.S. reste entre 10 et 20, les L.T. sont autour de 1.200.

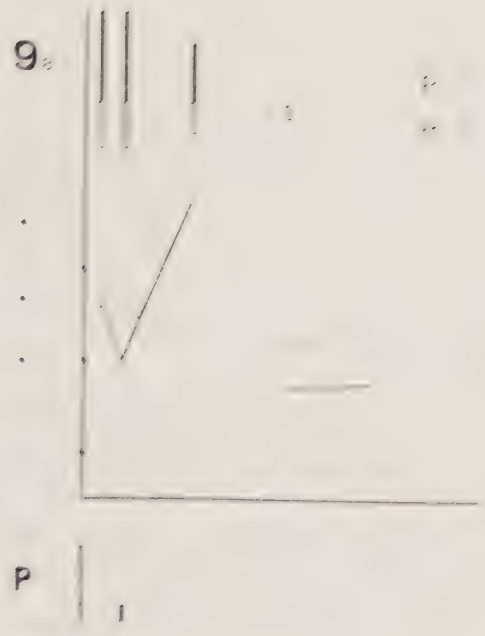
Obs. n° 9 b

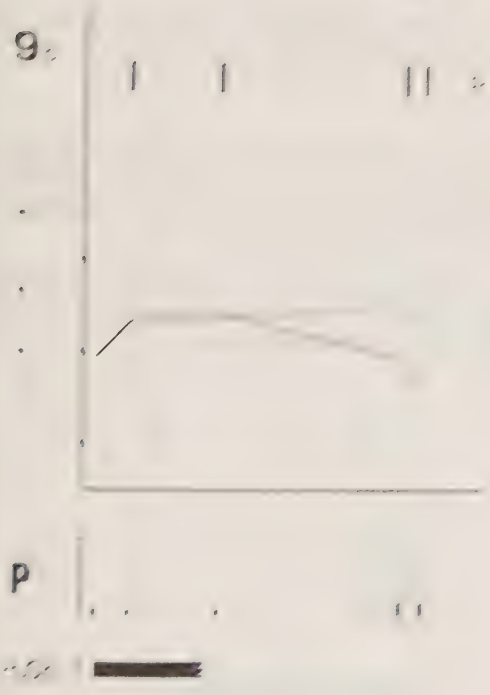
Pendant une année, aucune C.L.E., mais quelques poussées cliniques, les L.T. restent inférieurs à 2.000, la V.S. autour de 30.

Une poussée clinique s'accompagne d'une chute des L.T. à 1.500 avec accélération de la V.S. à 40.

Sous corticothérapie, la V.S. tombe à 20, et pourtant les L.T. continuent à tomber à 1.000.

Résumé. — Croisement net des courbes lors de la cédation de la première poussée, l'absence de disparition des C.L.E. s'accompagne d'une lymphopénie inférieure à 1.500.
Lors de la disparition des C.L.E., la rémission n'est pas complète, mais les L.T. sont supérieurs à 1.500, inférieurs à 2.000, quelques poussées cliniques scandent l'évolution ; la V.S. est supérieure à 20.


9
P


9
P

Obs. n° 10

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

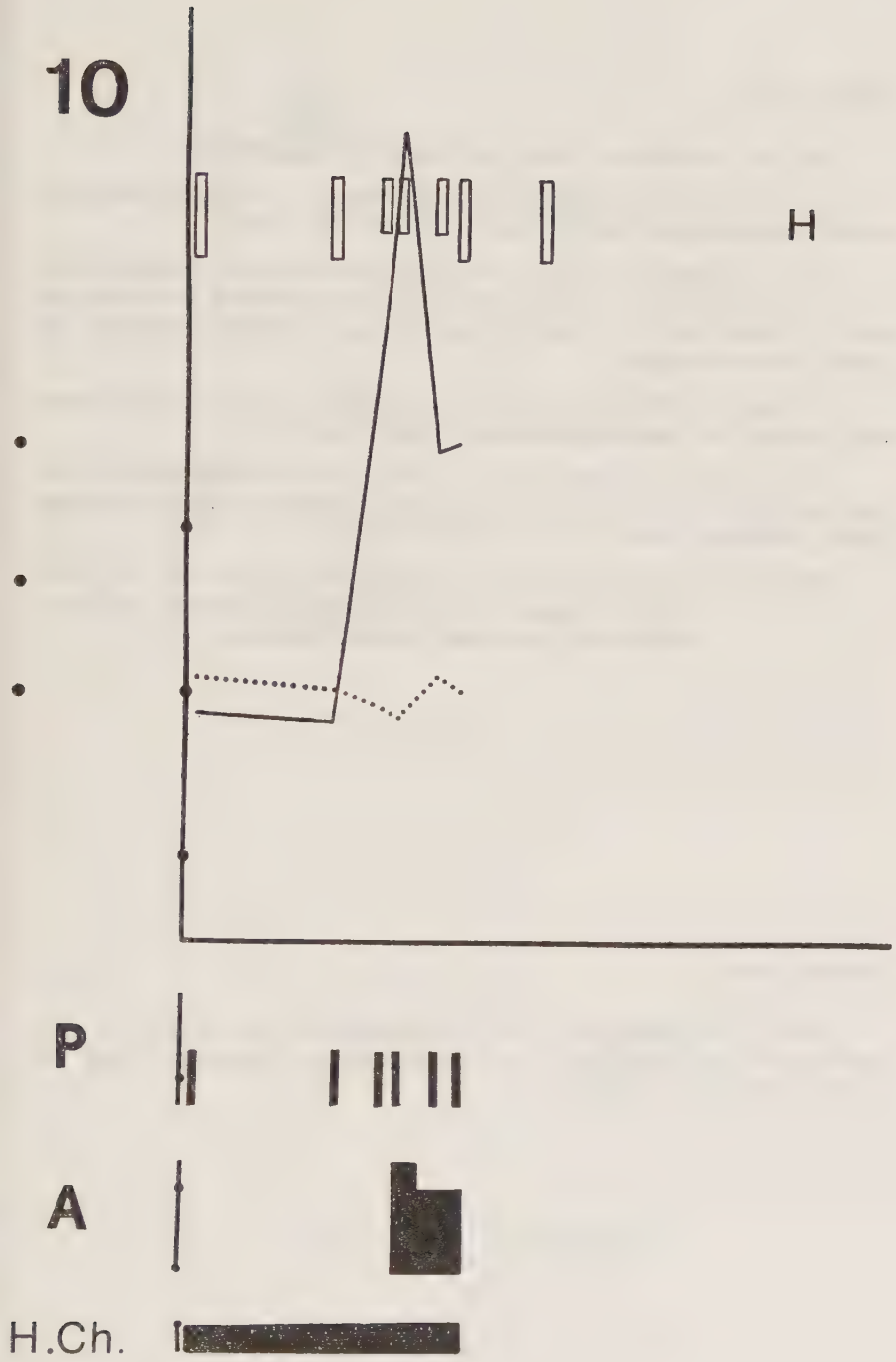
1) Au cours de la première poussée de la maladie, malgré 12 % de C.L.E., la V.S. est peu accélérée à 16, les L.T. à 1.400.

3) C'est seulement 3 mois plus tard que le nombre de C.L.E. diminue avec amélioration du test de Hazrick et chute de la V.S. à 2 cependant que les L.T. passent de 1.500 à 3.950, indépendamment de toute modification de la corticothérapie.

3) La chute des L.T. s'accompagne d'une remontée de la V.S. avec réapparition d'un fort pourcentage de C.L.E.

**Note :**

- Les variations des L.T. sont indépendantes des variations des polynucléaires sauf pour le maximum de la courbe qui correspond à un nombre de leucocytes de 16.000, en faisant abstraction de ce point le phénomène reste sensible.
- **A noter l'absence quasi complète de toute poussée clinique et l'absence de corrélation sensible entre les variations de la lymphocytose périphérique et la corticothérapie.**


10
H
P
A
H.Ch.

Obs. n° 11 a

Sur ce graphique, certains éléments apparaissent :

1) La première poussée s'accompagne de splenomégalie avec adénomégalie, la V.S. est à 90, les L.T. à 350.

2) La baisse de la V.S. s'accompagne d'une remontée des L.T. à 1.000, chiffre qui reste bas, on retrouve alors la présence de C.L. avec test de Hazrick positif, cela indépendamment de toute corticothérapie.

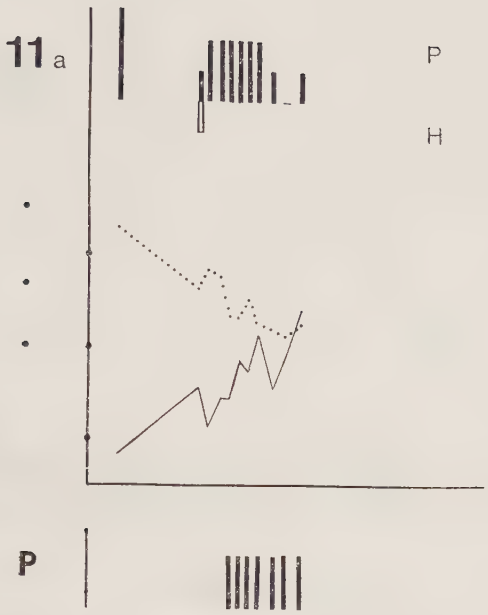
3) L'accélération de la V.S. accompagne une nouvelle poussée clinique, on remarque alors la chute des L.T.

4) La baisse progressive de la V.S. avec amélioration clinique progressive grâce à 35 mg de prednisone s'accompagne d'une remontée des L.T. de 600 à 1.900.

**Résumé :** Lymphopénie considérable au cours de la première poussée, croisement des courbes sous corticothérapie avec amélioration clinique.

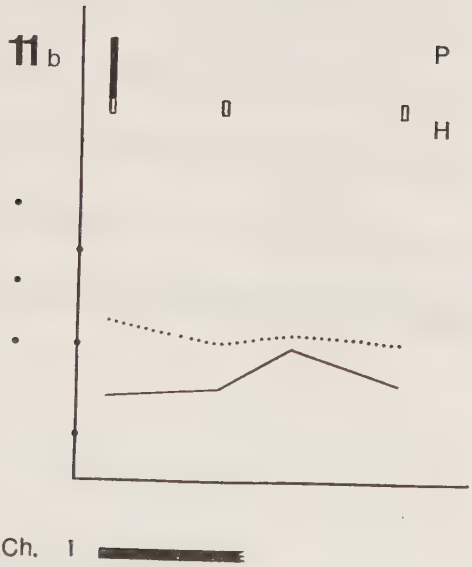
Obs. n° 11 b

Les L.T. restent bas, la V.S. supérieure à 10, les C.L.E. présentes de façon discrète, pas de rémission complète : état de quiescence de la maladie.










H.Ch. 1

Obs. n° 12

Sur ce graphique, nous voyons que l'évolution est remarquablement stationnaire chez cette malade de 60 ans chez qui on a retrouvé des C.L.E. 4 mois après thymectomie pour thymome bénin.

Globalement, les L.T. sont supérieurs à 2.500.

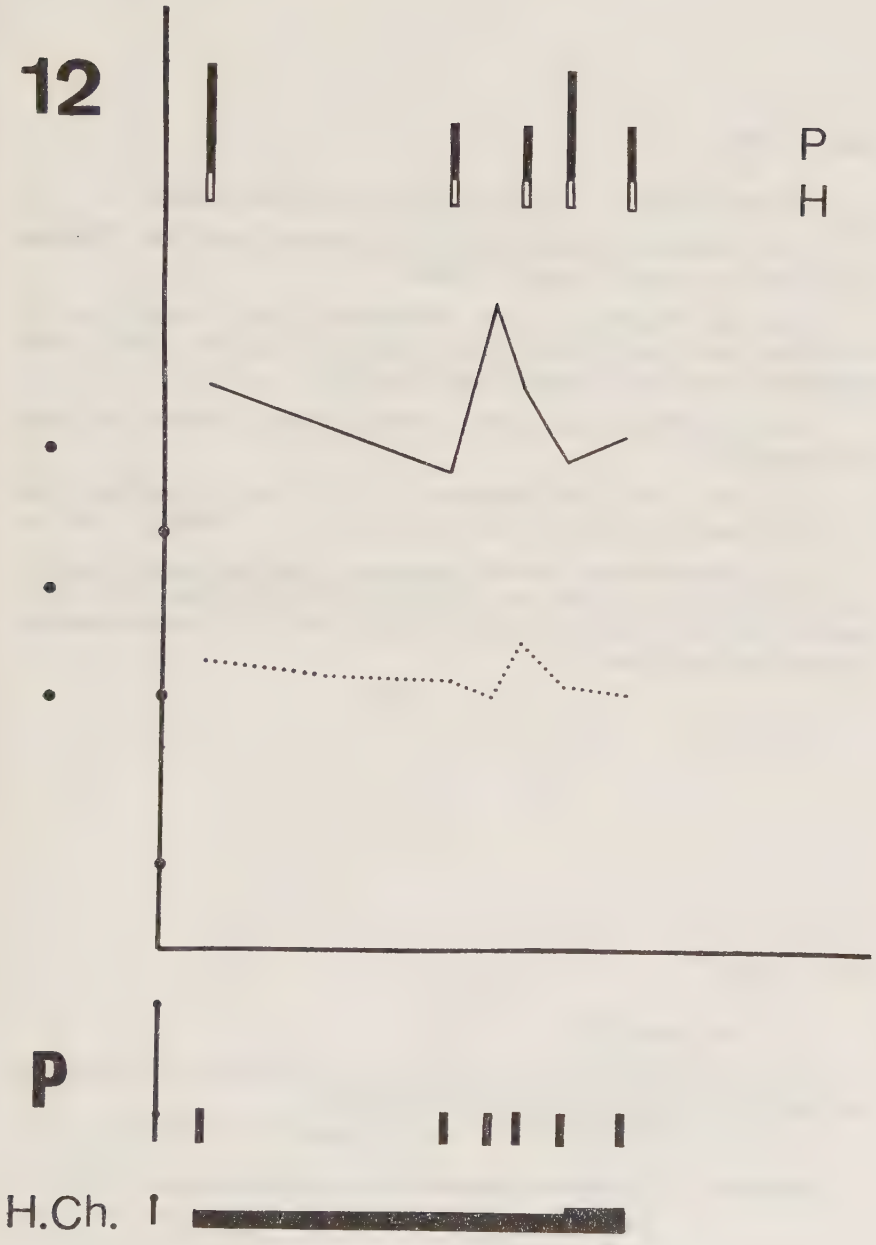
L'accentuation de la lymphocytose s'accompagne d'une normalisation de la V.S.

La chute relative des L.T. s'accompagne d'une accélération de la V.S. de 10 à 30.

La persistance de cette chute relative s'accompagne d'une poussée cutanée.

La disparition de la poussée cutanée est concomitante d'une remontée des L.T.

**Toutes ces variations surviennent sans modification du traitement corticoïde.**


12
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 13 a

Sur ce graphique, certains éléments apparaissent :

1) La première flambée évolutive s'accompagne de 8 % de C.L.E., la V.S. est à 80, les L.T. à 800.

4 mg de Prednisone sont insuffisants pour déclencher la rémission. La lymphopénie s'accentue et passe de 800 à 450 cependant que la V.S. passe de 90 à 100.

60 mg de Prednisone sont nécessaires pour déclencher une amélioration.

2) En deux mois de traitement, la V.S. s'est normalisée, les L.T. sont passés de 450 à 1.500, les C.L.E. sont tombés à 3,5 %.

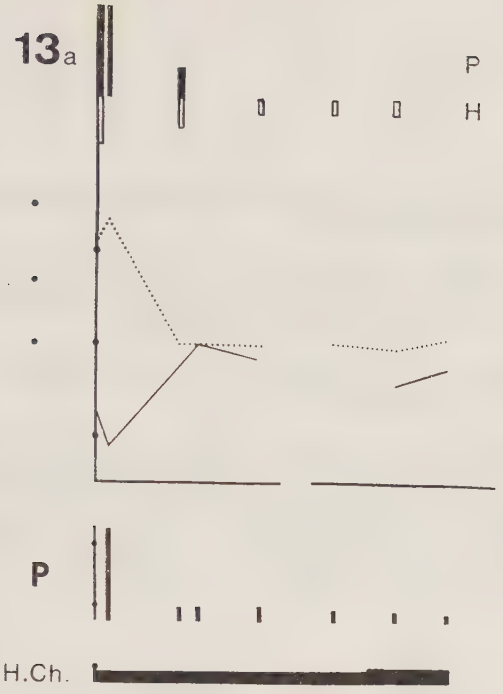
3) La lymphopénie discrète ne s'accompagne pas de poussée évolutive. La persistance de quelques C.L.E. conduit à augmenter les doses d'hydroxy chloroquine. Les C.L.E. disparaissent du sang périphérique.

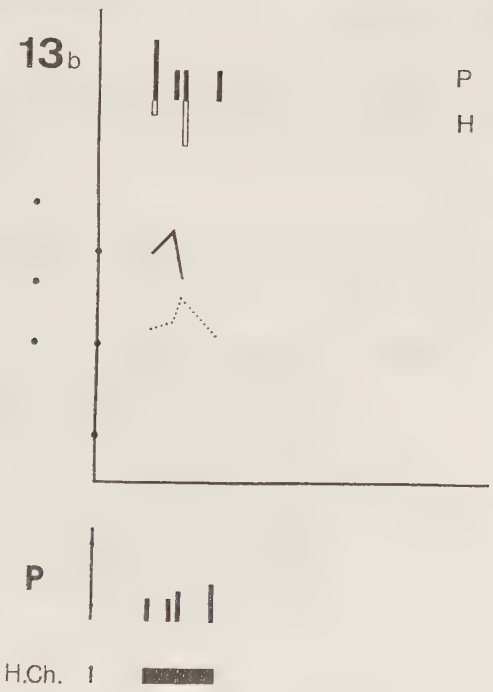
Obs. n° 13 b

4) 8 ans plus tard :

Malgré l'augmentation des doses de corticoïdes, une poussée évolutive apparaît avec 22 % de C.L.E.
La V.S. passe de 20 à 40 ; les L.T. passent de 2.750 à 2.200.

**Résumé :** La première poussée est caractéristique : les L.T. sont bas au début, l'amélioration s'accompagne de normalisation de la V.S. et remontée des L.T.


13a
P
H
P
H.Ch.


13b
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 14 a

1) Chez ce jeune garçon de 15 ans, les premières poussées ne s'accompagnent pas de lymphopénie.

A noter que l'augmentation des doses de corticoïdes, en raison d'une flambée évolutive, s'accompagne d'une remontée des lymphocytes qui passent de 2.100 à plus de 3.000.

2) Le sevrage progressif s'accompagne d'une chute des L.T. avec accélération discrète et transitoire de la V.S.

3) La survenue d'une poussée clinique conduit à associer à la corticothérapie, 150 mg d'azathioprine. Ce traitement déclenche une grande poussée clinique avec apparition de 7,6 % de C.L.E., la V.S. passe de 25 à 55 en quinze jours, les L.T. passent paradoxalement de 1.700 à 2.500, l'azathioprine est supprimée.

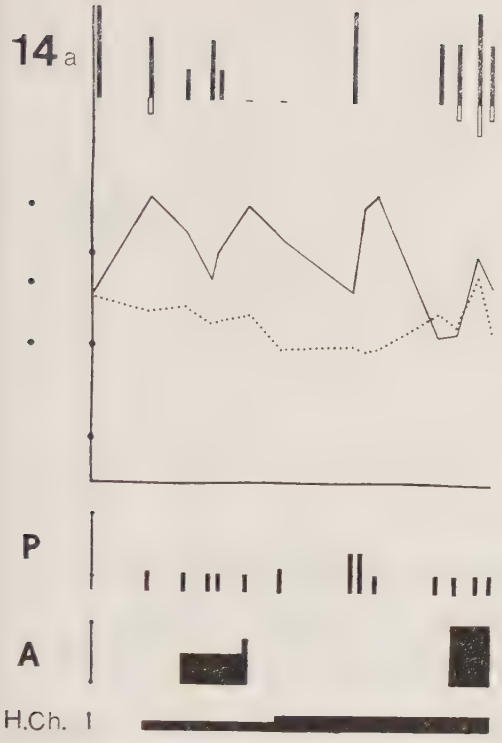
Obs. n° 14 b

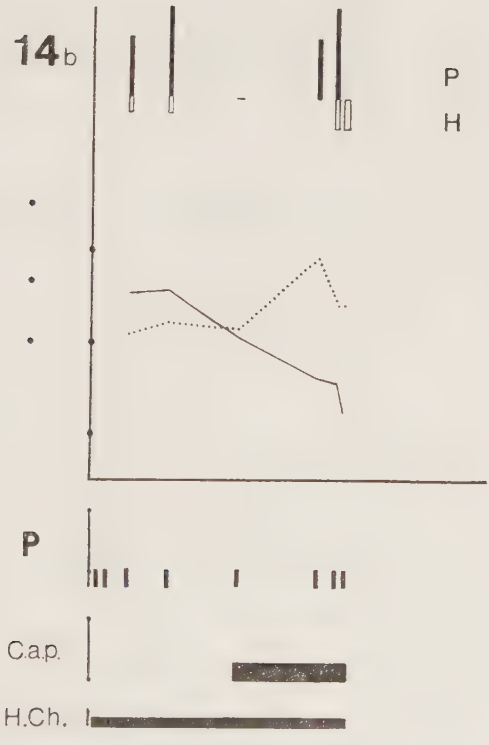
4) Après suppression de l'azathioprine, les L.T. tombent de 2.500 à 2.000, la poussée clinique persiste.

On associe alors la chloraminophène et la dose de 6 mg par jour.

5) En dépit de ce traitement, nouvelle flambée évolutive avec 13 % de C.L.E. Hazrick positif ; la V.S. est à 65, les L.T. sont tombés à 1.000 : on renonce au chloraminophène.

**Résumé :** Chaque flambée évolutive s'accompagne d'une diminution du nombre des L.T. sauf tout au début de la maladie. L'azathioprine déclenche une poussée évolutive la première fois avec chute des L.T. alors que les L.T. étaient haut ; la deuxième fois avec élévation des L.T. alors qu'ils étaient relativement bas. Le chloraminophène ne prévient pas une fiambée évolutive après 4 mois de traitement avec lymphopénie franche.


14a
P
A
H.Ch. I


14b
P
H
P
C.a.p.
H.Ch. I

Obs. n° 15

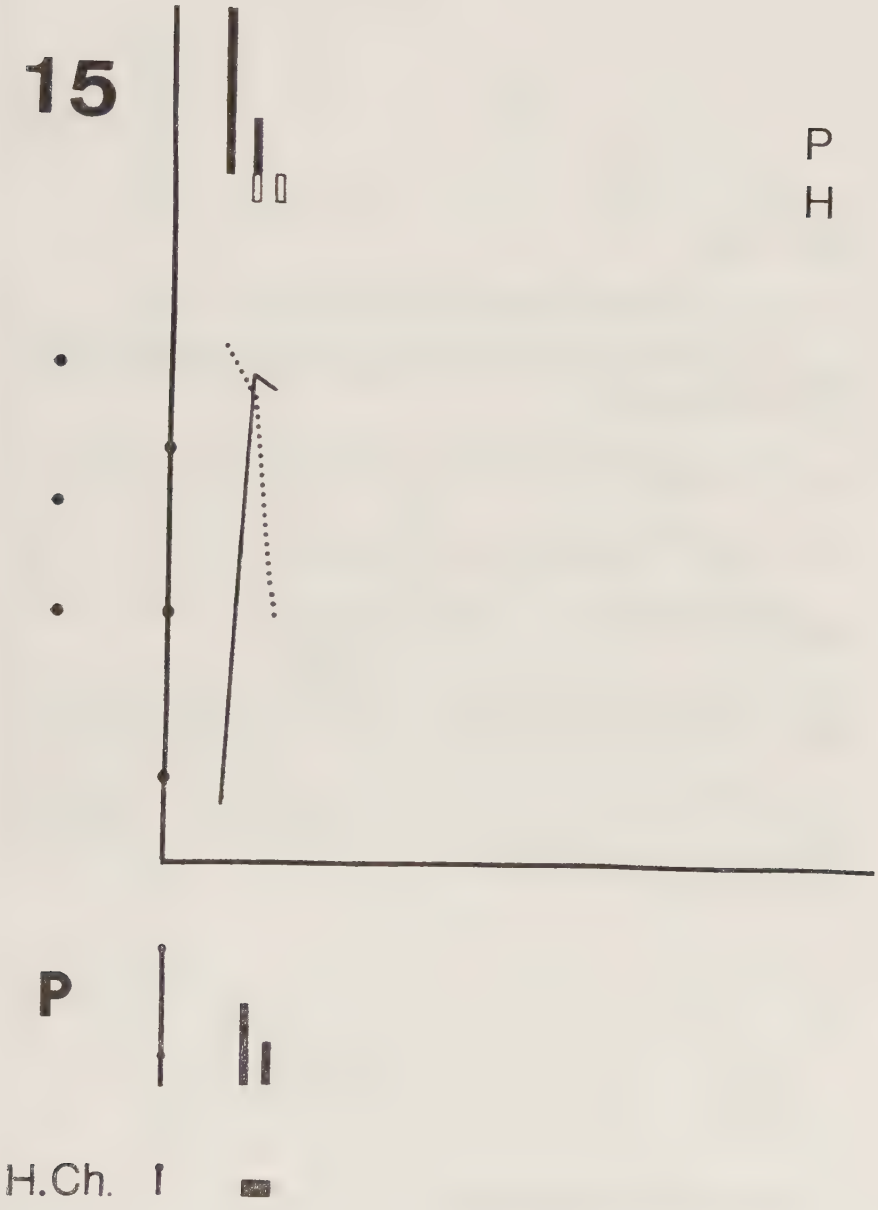
Sur ce graphique, le croisement des courbes est franc :

— Au moment de la poussée, V.S. à 110, L.T. à 400.

— En 15 jours, la V.S. passe de 110 à 90, les L.T. de 400 à près de 3.000.

— Lors de la normalisation de la V.S., les L.T. restent élevés.

— La corticothérapie a amorcé la rémission, le début de sevrage est rapidement bien toléré.


15
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 16 a

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1) La poussée clinique comporte vespertilio, alopécie, atteinte rénale, fièvre ; au début, les L.T. oscillent entre 1.200 et 500, la V.S. entre 40 et 70.

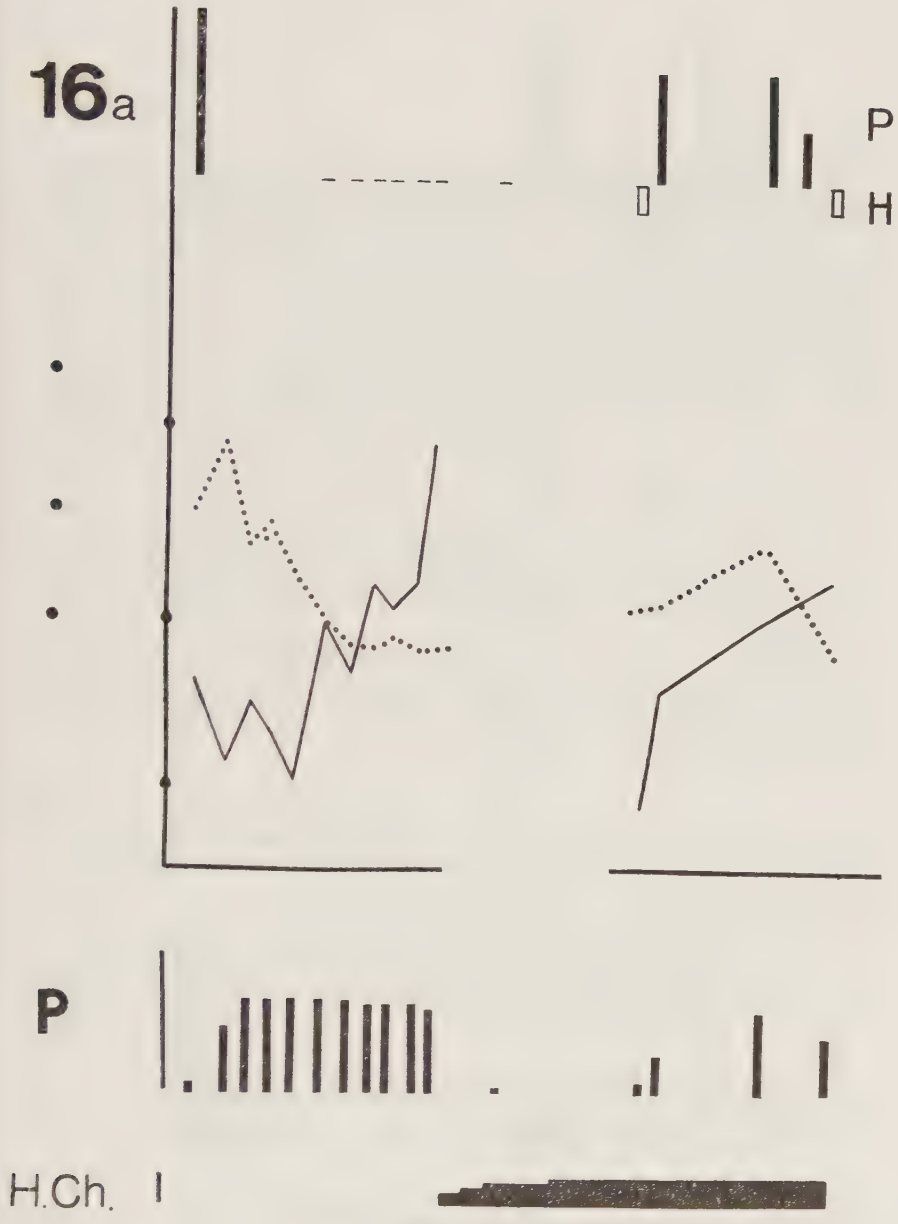
2) La corticothérapie entraîne une amélioration progressive avec normalisation de la V.S. et remontée des L.T. à 2.350.

3) La rémission dure 15 mois : en juillet 58, une poussée cutanée (non représentée sur le graphique). L.T. 1.500, V.S. 88.

4) Après quatre ans de rémission complète, petite accélération de la V.S. à 16, L.T. à 360, quelques C.L.E.

La poussée cutanée se déclenche 8 jours plus tard, les L.T. sont remontés à 1.300. Malgré la corticothérapie, les antimalariques, une nouvelle poussée clinique et biologique se déclenche.

5. L'accentuation de la corticothérapie amène finalement la rémission clinique. La V.S. est normale, mais les L.T. restent bas autour de 1.700, quelques C.L.E. persistent ; la corticothérapie est progressivement diminuée.


16a
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 16 b

6) Deux mois plus tard, véritable flambée évolutive, poussée cutanée, articulaire, rénale. Température à plus de 40°, seulement 5 % de C.L.E., FAN + 1/500, V.S. relativement peu accélérée à 46, mais L.T. à 550. Le traitement comporte 75 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, en une semaine les L.T. passent de 550 à 2.500, la V.S. se normalise. On prend le relais par 40 mg de Prednisone,une très discrète élévation de 3 à 8 de la V.S. apparaît en même temps qu'une chute des L.T. de 2.500 à 1.800, mais malgré la diminution progressive des corticoïdes, la V.S. se stabilise rapidement autour de 3, les L.T. remontent à près de 3.000.

La corticothérapie est progressivement réduite à 1 mg, la rémission est stable.

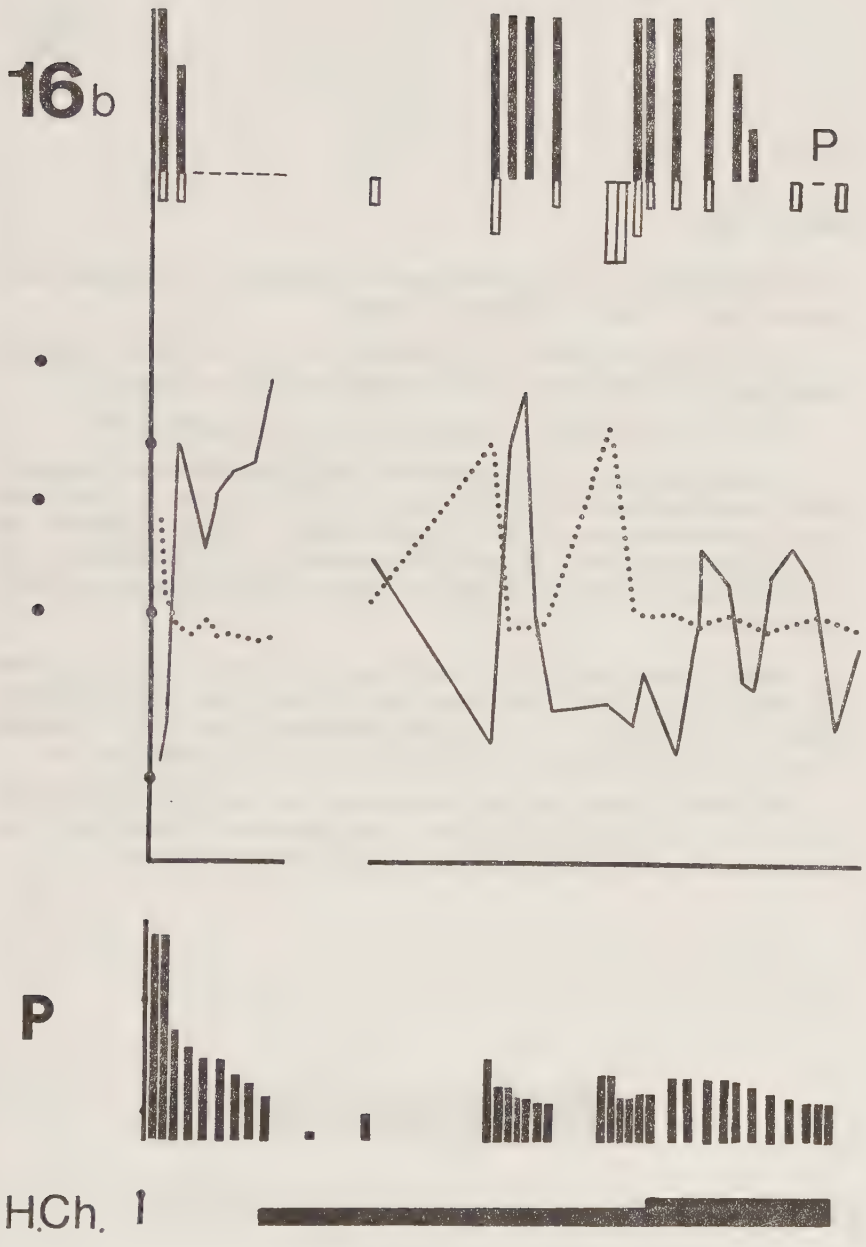
7) Un an plus tard, la présence de 0,2 % de C.L.E., un FAN à 1/100, des anticorps antileucocytes, une V.S. à 16, conduisent à donner 10 mg de Prednisone, les L.T. sont tombés à 1.800.

8) Deux mois plus tard, malgré l'augmentation de la corticothérapie, grande poussée rénale avec 0,3 % de C.L.E., V.S. à 70 et chute considérable des L.T. à 750, le traitement comporte 30 mg de Prednisone qui normalise la V.S. ; les L.T. remontent à près de 3.000.

9) La tentative de sevrage s'accompagne d'une poussée évolutive avec accélération de la V.S. à 80 avec chute des L.T. à 900, il semble que l'accélération de la V.S. ne soit déclenchée d'une manière franche que quelques jours après la chute des L.T.

10) La reprise de la corticothérapie a fait redescendre la V.S. avec légère remontée des L.T. ; le sevrage progressif a entraîné une nouvelle diminution de L.T. avec discrète accélération de V.S., obligeant à augmenter les doses.

Une dernière tentative de sevrage s'est soldée par de larges oscillations des L.T.


16b
P
P
H.Ch.

Obs. n° 16 c

11) Finalement, on a pu stabiliser la malade à 12 mg de Prednisone ; les L.T. sont remontés à 2.500.

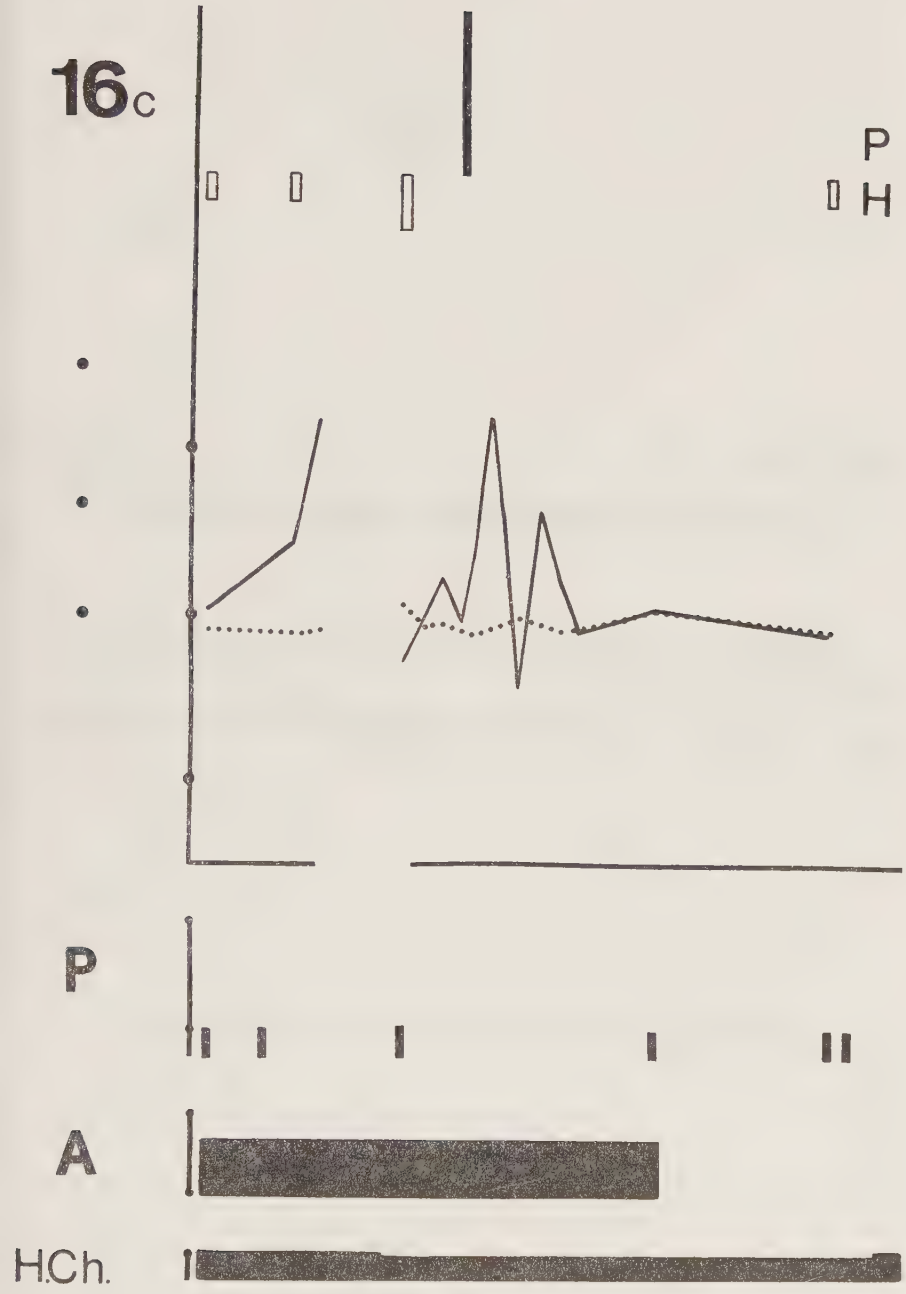
A noter que pendant la période où la V.S. était normale, mais les L.T. autour de 1.500, la malade a fait un zona.

12) En mars 1966, on associe 100 mg d'azathioprine.

Un an plus tard, en l'absence de toute modification thérapeutique, nouvelle poussée de la maladie, V.S. à 14 mais L.T. à 1.250. La normalisation de la V.S. s'accompagne d'une remontée de L.T. à plus de 2.500, on assiste ensuite à un croisement des courbes, cela indépendamment de toute modification de la corticothérapie.

**Note :** Nous avons pu établir que la chute des L.T. avec accélération de la V.S. se faisait aux dépens des petits lymphocytes qui chutaient de 1.500 à 500 cependant que la V.S. passait de 4 à 11 et le complément sérique de 29,5 à 20 unités par ml.

13) Par la suite, la V.S. se normalise, les L.T. restent bas. Les C.L.E. ne disparaissent pas complètement. L'arrêt de l'azathioprine ne déclenche aucune modification évolutive.


16c
P
H
P
A
H.Ch.

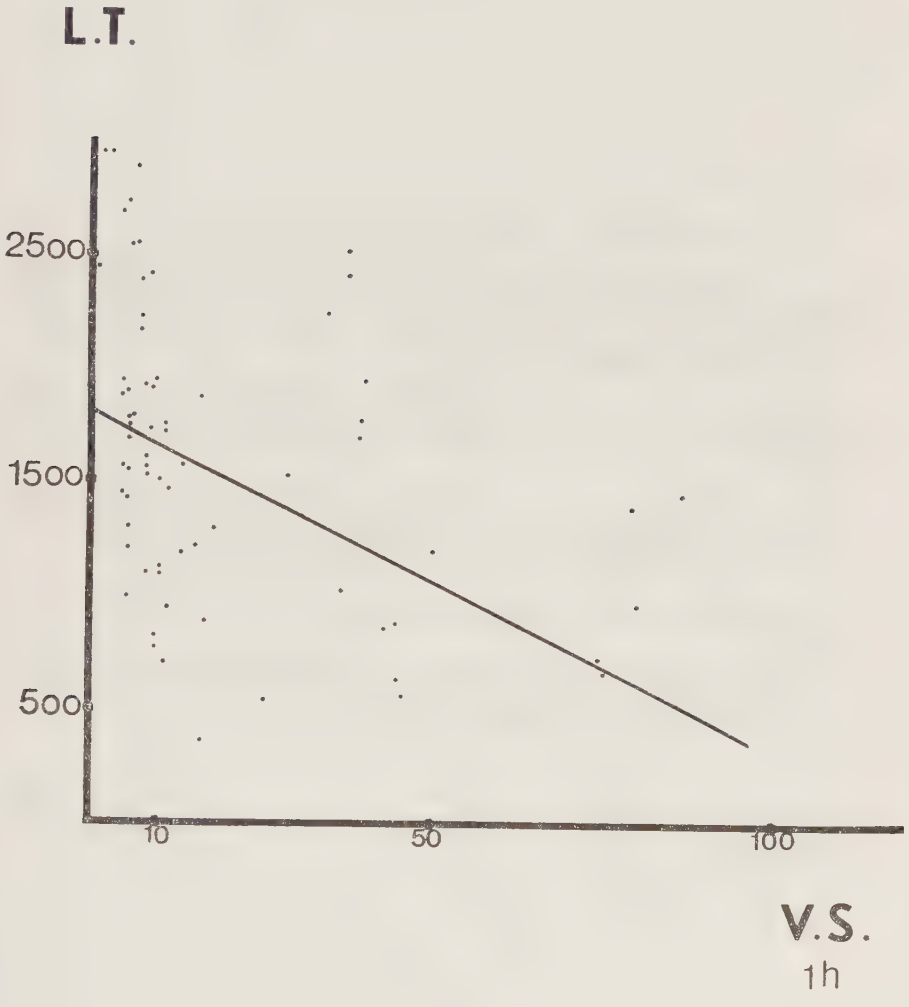
Obs. n° 16

**COURBE DE CORRELATION ENTRE V.S. ET L.T.**

Variations inverses de la vitesse de sédimentation et de la lymphocytose périphérique :

Quand la V.S. se normalise, les lymphocytes totaux augmentent.

# 16



Obs. n° 17 a

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

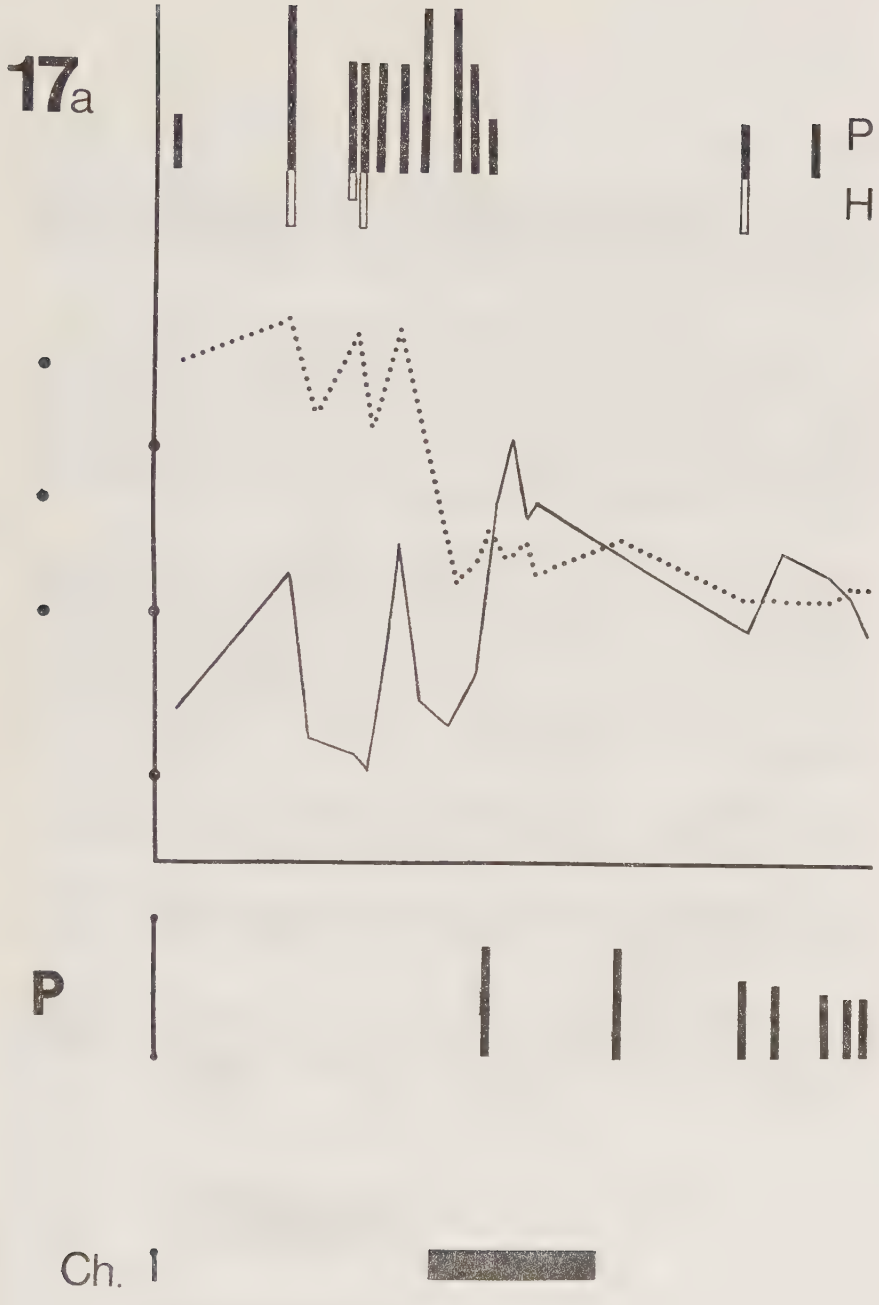
1) En pleine poussée évolutive, les L.T. restent bas, inférieurs à 2.000 ; la V.S. oscille entre 80 et 110. A noter que c'est au moment où les L.T. sont le plus bas que l'on note avec certitude une splénomégalie.

2) La chute de la V.S. intervient alors que les L.T. sont encore bas ; et cela sous l'influence de 1.000 mg d'Hydroxychloroquine.

3) L'association de 40 mg de Prednisone détermine une remontée considérable des L.T. qui passent de 800 à 2.250 avec discrète accélération de la V.S. qui passe de 30 à 40.

On assiste ensuite à des variations en miroir de la V.S. et des L.T.

4) Par la suite, les L.T. restent inférieurs à 2.000, la V.S. autour de 14, on note alors quelques poussées.


17a
P
H
P
Ch.

Obs. n° 17 b

5) Une nouvelle poussée clinique survient en l'absence de toute modification thérapeutique. La V.S. est entre 20 et 30, les L.T. sont inférieurs à 1.300 : on décide d'associer aux 22 mg de Prednisone, 150 mg d'Azathioprine.

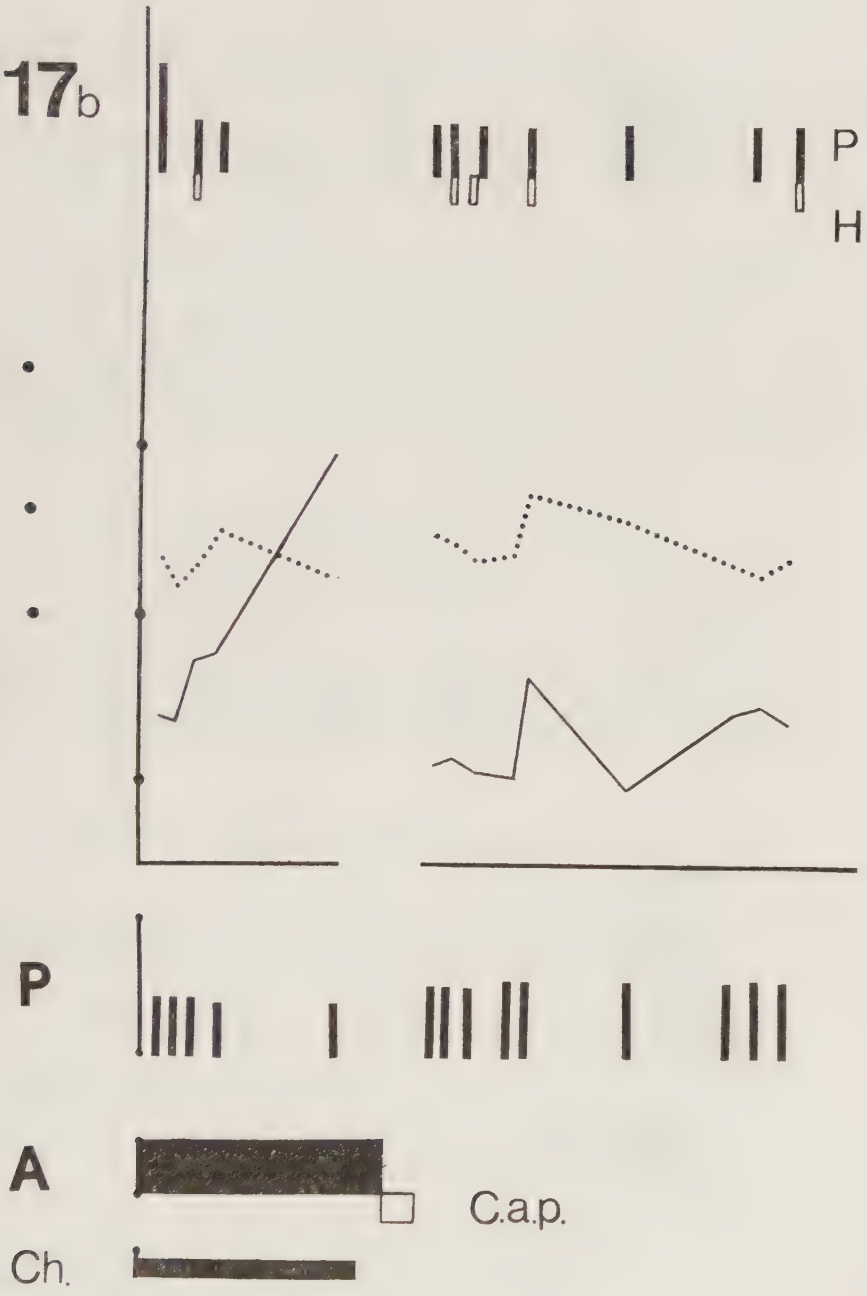
6) Ce traitement entraîne une remontée du nombre des L.T., cela indépendamment de toute variation parallèle des polynucléaires. On a observé en effet sur l'hémogramme standard une inversion de la formule blanche avec 41 % de lymphocytes pour 53 % de polynucléaires. Cette remontée des L.T. de 1.000 à 2.500 s'accompagne d'une chute de V.S. de 40 à 23 et surtout d'une hypergammaglobulinémie considérable à 29 %.

7) Le traitement est poursuivi au total pendant 7 mois à la même dose, puis on substitue à l'Azathioprine, le chloraminophène à la dose de 12 mg. Ce traitement est supprimé deux mois plus tard en raison de l'absence d'amélioration franche. Ici, la lymphopénie est en fait le reflet de la leucopénie déclenchée par la chloraminophène ; cette lympophénie s'accompagne cependant d'un certain nombre de poussées évolutives ayant nécessité une augmentation de la corticothérapie.

**En résumé :** Le croisement des courbes est net lors de la première rémission, il apparaît sous corticoïde et semble indépendant, au début, du traitement immunosuppresseur.

L'hyperlymphocytose avec hypergammaglobulinémie et chute de la V.S. est à noter ; elle survient 2 mois après le début du traitement par Azathioprine.

La lymphopénie, bien que reflet de la leucopénie due au chloraminophène, persiste plus de 6 mois après l'arrêt du traitement et s'accompagne de petites poussées évolutives.


17b
P
H
P
A
C.a.p.
Ch.

Obs. n° 18

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1) Au départ, les L.T. sont bas à 1.000, la V.S. à 14.

2) Survient une infection urinaire avec hyperleucocytose ; la V.S. s'accélère, les L.T. augmentent, la recherche C.L.E. est négative.

3) L'apparition de la première poussée lupique avec C.L.E. s'accompagne d'une accélération de la V.S. avec chute des L.T.

La chute des L.T. précède l'accélération de la V.S. et l'apparition des C.L.E., mais s'accompagne d'une petite poussée clinique. A noter que les L.T. passent en 10 jours de 1.200 à 550, pendant que la V.S. passe de 25 à 60 et les C.L.E. de 2,2 % à 6,5 %. L'ampleur de cette poussée contraint d'associer 50 mg de Prednisone à 75 mg d'Hemisuccinate.

4) La chute brutale de la V.S. de 60 à 2 avec amélioration clinique s'accompagne d'un pic des L.T. de 500 à 2.000.

5) La diminution de l'hémisuccinate s'accompagne d'une accélération de la V.S. de 2 à 6 avec pic des L.T. de 2.000 à 350.

6) Le sevrage de Prednisone s'accompagne d'une accélération de la V.S. sans modification clinique majeure. Ce sevrage est suivi d'un double pic lymphocytaire où la chute des L.T. est contemporaine du déclenchement de l'accélération de la V.S.

**En résumé :**

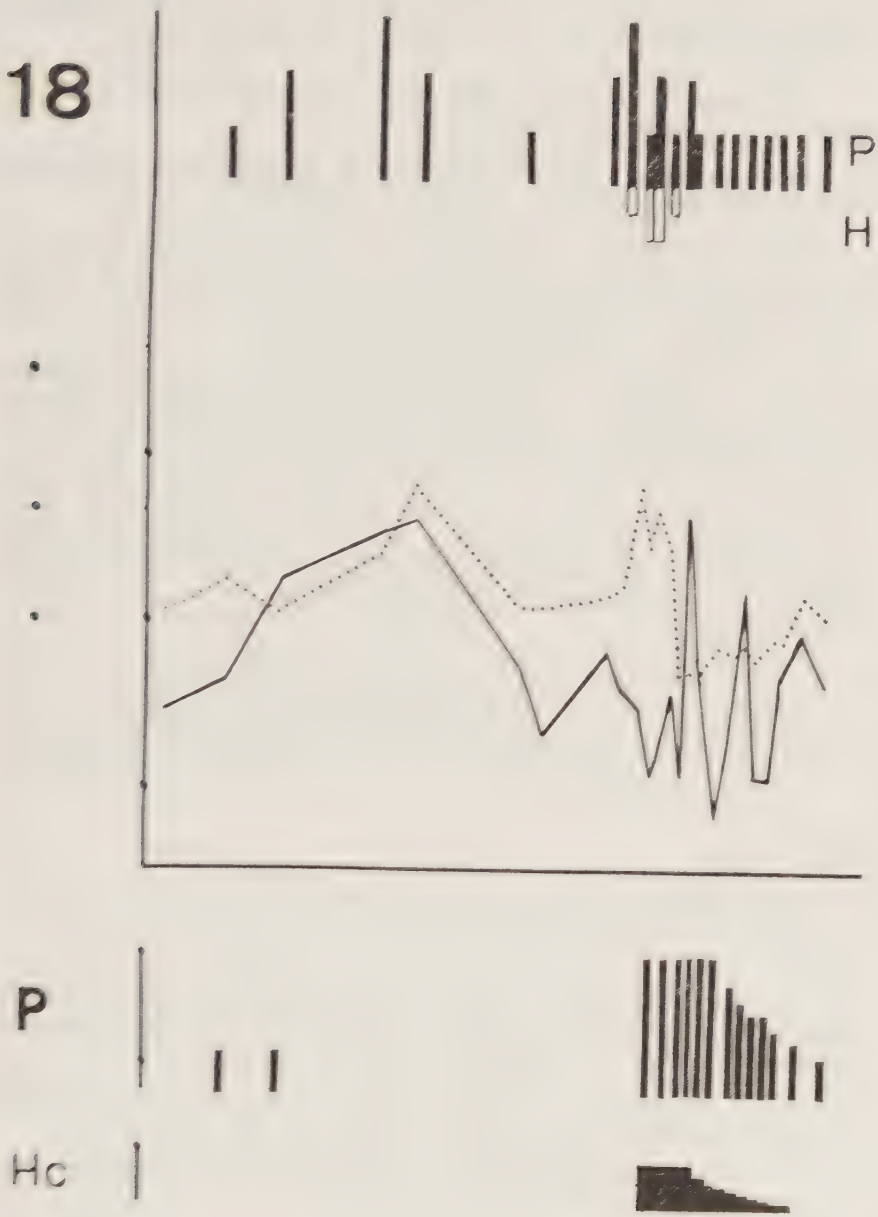
— un premier épisode d'infection urinaire : L.T. hauts, V.S. accélérée

— la chute des L.T. s'accompagne d'une poussée clinique, précédant l'apparition des C.L.E. et l'accélération de la V.S.

— le sevrage corticoïde déclenche de larges oscillations des L.T.

— l'accélération de la V.S. est concomitante d'une poussée lymphopénique

— le croisement des courbes est net deux fois.


18
P
H
P
Hc

Obs. n° 19 a

Nous voyons sur ce graphique plusieurs éléments :

1) Une poussée de péricardite initiale avec température à 37,7 avec hématurie microscopique à 6.000 par minute et plus de 15 % de C.L.E.

Au cours de cette poussée, les L.T. oscillent entre 2.000 et 1.800, la V.S. entre 90 et 100.

2) Sous l'action de la Prednisone, la poussée clinique s'atténue, la V.S. passe de 90 à 70, les L.T. restent bas.

3) La remontée brutale des L.T. de 1.600 à 2.600 s'accompagne d'une élévation transitoire de la V.S. de 70 à 80 mais surtout d'une nette amélioration clinique avec diminution des C.L.E., cela sous corticothérapie à forte dose.

4) En l'absence de toute modification de la corticothérapie, et malgré l'adjonction de 600 mg d'hydroxychloroquine, une poussée cutanée apparaît, elle s'accompagne d'une petite chute du nombre des L.T. La V.S., elle, continue à décroître.

5) Dans les mois qui suivent, la normalisation de la V.S. s'accompagne d'une remontée des L.T. Le sevrage progressif s'accompagne par contre d'une diminution légère du nombre des L.T. qui conduira à une poussée cutanée.

**En résumé :**

— Poussée : L.T. à moins de 2.000, V.S. à plus de 70.
— Rémission : L.T. à plus de 2.000, V.S. normale.
— Malgré la diminution des C.L.E. avec chute de la V.S., sous corticothérapie : poussée cutanée avec chute des lymphocytes.

Obs. n° 19 b

Ce graphique montre plusieurs éléments :

1) Une poussée cutanée, avec L.T. à moins de 1.500, V.S. à 24.

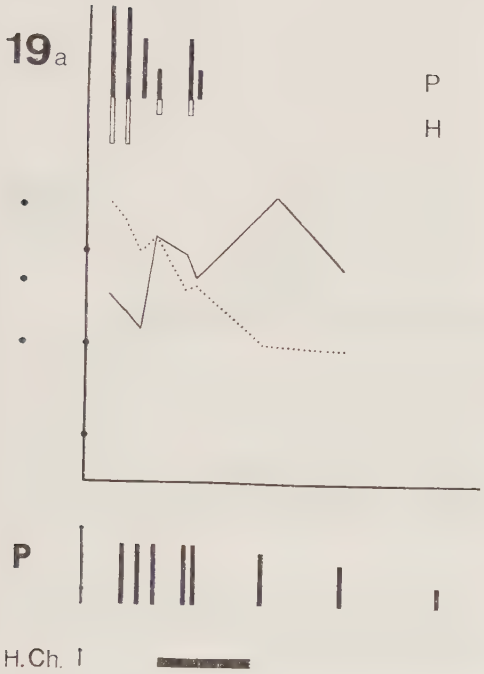
2) La normalisation de la V.S. s'accompagne d'une remontée de L.T. de 1.200 à 2.400 : il y a croisement des courbes indépendamment de toute modification de la corticothérapie.

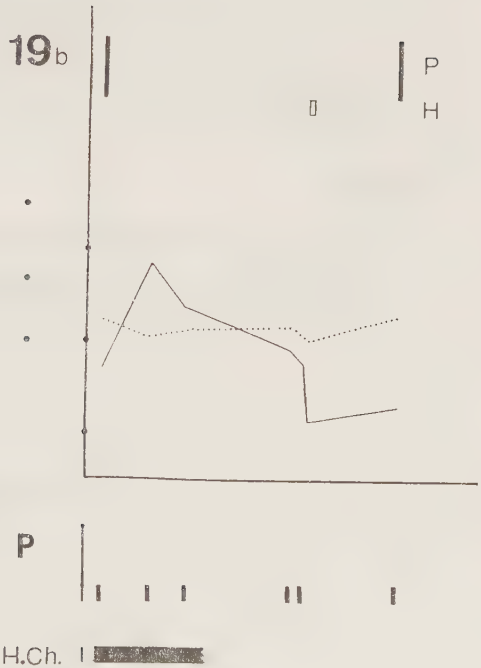
3) La survenue d'une chute de L.T. à 550 s'accompagne de l'apparition de quelques C.L.E., la V.S. est normale.

4) Lors de l'apparition d'une nouvelle poussée cutanée, les L.T. sont à 800 et la V.S. à 27.

**En résumé :**

On note ici à deux reprises le croisement des courbes, l'un favorable : amélioration clinique, chute de la V.S., montée des L.T., l'autre défavorable : poussée clinique, accélération de la V.S., chute des L.T.


19a
P
H
P
H.Ch.


19b
P
H
P
H.Ch.

Obs. n° 20

Sur ce graphique, plusieurs éléments apparaissent :

1) Lors de la première poussée, il n'y a pas de C.L.E., mais des anticorps anti-ADN et un facteur antinucléaire positif à 1/500. La V.S. est à 70, les L.T. à moins de 1.500.

2) Au cours de la poussée suivante, chaque flambée évolutive s'accompagne d'une discrète accélération relative de la V.S. et surtout chaque fois d'un pic lymphopénique à 1.200 la première fois, à 600 la seconde.

3) Puis une période d'accalmie où la chute de la V.S. s'accompagne d'une remontée des lymphocytes à 1.900, indépendamment de toute variation de la corticothérapie.

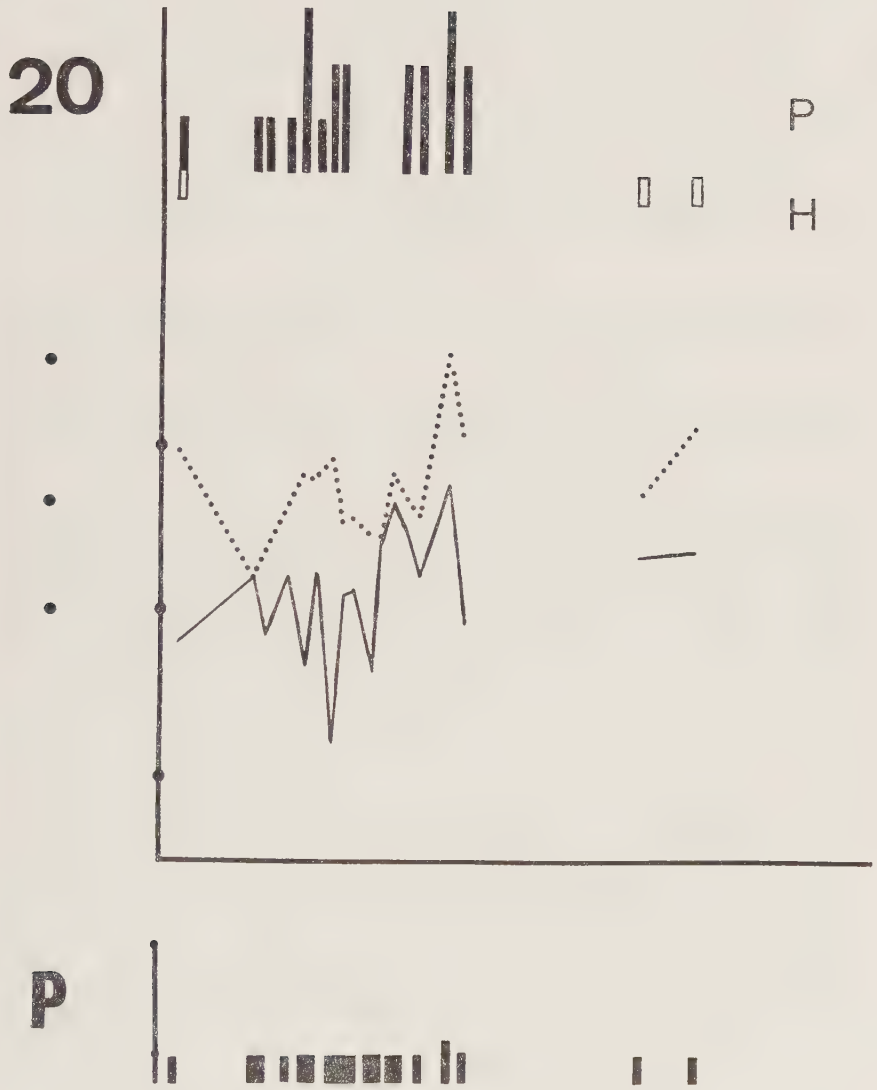
4) Lors de la troisième poussée, L.T. et V.S. varient dans le même sens, la recherche des C.L.E. est négative.

5) L'apparition de quelques C.L.E. typiques s'accompagne d'une accélération de la V.S., sans modification des L.T., pas de poussée clinique.

**Résumé :**

— Jamais de fort pourcentage de C.L.E. Pas de certitude diagnostic.

— Globalement, peu de variations évocatrices.


20
P
H
P

## CHAPITRE III

## RESULTAT : LE CROISEMENT DES COURBES

L'étude de ces graphiques nous permet de dégager certains éléments généraux.

Chaque poussée évolutive majeure s'accompagne, outre l'accélération de la vitesse de sédimentation, d'une chute importante des lymphocytes totaux du sang périphérique.

L'amélioration clinique et la diminution, voire la disparition des cellules de Hargraves du sang périphérique, outre la normalisation de la vitesse de sédimentation s'accompagne d'une remontée importante du nombre des lymphocytes totaux ; ce phénomène apparaît de façon nette même dans certains cas où la lymphocytose n'était pas basse lors de la première poussée.

La remontée des lymphocytes totaux, la chute de la vitesse de sédimentation détermine à l'échelle que nous avons utilisée sur ces graphiques un croisement qui annonce la période de rémission de la maladie.

Au cours de l'évolution, on enregistre des entrecroisements successifs de signification soit favorable, soit défavorable. Ce phénomène du croisement existe dans 18 cas sur 20 étudiés. Dans deux cas, il apparaît nettement sur la courbe de corrélation établie par le calcul statistique. Le calcul permet en effet d'établir avec certitude chez ces deux malades que l'accélération de la vitesse de sédimentation s'accompagne de lymphopénie et sa normalisation d'une remontée du nombre des lymphocytes.

## CHAPITRE IV

# DISCUSSION
# INTERPRETATION DES DIAGRAMMES

Avant d'en venir aux problèmes que pose l'existence de la lymphopénie des poussées de la Maladie Lupique, nous discuterons tout d'abord la valeur des deux paramètres dont nous avons choisi d'étudier les variations au cours de l'évolution.

1) **Valeur des paramètres choisis :**

a) **La vitesse de sédimentation :**

Il s'agit de la vitesse de sédimentation à la première heure, mesurée dans les conditions et par les méthodes habituelles et exprimée en millimètres.

Il est à noter que l'accélération concomitante des poussées n'est pas en rapport avec une anémie ni avec un état de menstruation.

Le problème de l'origine exacte de l'accélération de la vitesse de sédimentation au cours des poussées lupiques reste entier ; nous n'avons pas retrouvé dans les cas qui nous intéressent d'élévation particulièrement franche des gamma M globulines au cours des poussées. Quant à l'étude de la fibrine et de l'haptoglobine, les dosages sont en nombre insuffisant pour pouvoir établir une corrélation exacte.

b) **La lymphocytose :**

La lymphocytose périphérique calculée à partir d'un hémogramme standard est le résultat d'une double erreur :

erreur sur le nombre des leucocytes locaux, erreur sur le pourcentage des lymphocytes.

Au premier abord, cette lympophénie pourrait n'être que relative à l'augmentation du nombre des polynucléaires ; deux éléments vont à l'encontre de cette hypothèse : le fait que les variations des polynucléaires totaux ne présentent pas de corrélation avec la vitesse de sédimentation ; le fait que la poussée s'accompagne plutôt d'une neutropénie.

La leucopénie reste cependant un des éléments favorisant l'obtention par le calcul d'une lymphocytose basse.

Il est à noter cependant que cette leucopénie s'accompagne généralement d'une neutropénie, et que si la lymphopénie était

relative à la chute globale des leucocytes totaux, l'existence au cours de ce phénomène d'une neutropénie rendrait compte d'une hyperlymphocytose relative et non d'une lymphopénie.

La réalité de cette lymphopénie est donc confirmée d'autant qu'elle apparaît comme un phénomène reproductible et constant au cours du lupus.

Son caractère spécifique demande cependant à être confirmé par une étude comparable des autres connectivités majeures. Nous savons déjà que ce phénomène n'a pas pu être retrouvé sur 30 cas de Maladie Rhumatoïde séropositive.

Bien qu'elle demande encore à être confirmée par la numération élective, en cellule, des lymphocytes du sang périphérique : la lymphopénie semble bien caractéristique du lupus en poussée.

c) **Le phénomène du croisement :**

Sa valeur dépend de la réalité des paramètres précédents. Il apparaît cependant de façon évidente sur les graphiques. La nature exacte de l'accélération de la viteses de sédimentation n'étant pas encore connue de façon précise au cours du lupus, nous ne pouvons actuellement discuter l'origine de ce croisement.

L'accélération de la vitesse de sédimentation est-elle secondaire à la présence d'anticorps sériques dans la production desquels les lymphocytes seraient concernés ?

La lymphopénie est-elle le reflet d'une inflammation s'exprimant par l'accélération de la vitesse de sédimentation ?

Nous en sommes réduits aux hypothèses.

La discussion portera surtout sur l'étude de la lymphocytose au cours du lupus et sur la nature présumée de cette lymphopénie.

2) **Lupus et lymphocytose périphérique**

Michael (1951) sur une étude de 111 cas rapporte qu'il existe souvent une lymphopénie à l'entrée des malades à l'hôpital ; une hyperlymphocytose est notée seulement dans 5 cas, sans qu'il soit fait mention de l'état clinique ni biologique au moment où a été fait l'hémogramme.

Par contre, nous n'avons pas trouvé d'étude portant sur les variations de la lymphocytose périphérique au cours de l'évolution du lupus. Ce phénomène de la lymphopénie demande donc plus ample confirmation, sur un plus grand nombre de cas, mais à supposer qu'il soit réel, quelles sont les hypothèses concernant sa nature ?

3) **Discussion de la lymphopénie :**

a) **Quel est le type exact des lymphocytes concernés ?**

S'agit-il d'une lymphopénie globale ou d'une lymphopénie élective ? Dans un cas où nous disposons de numérations différentielles isolant petits et grands lymphocytes, nous avons pu constater que le nombre des grands et des moyens lymphocytes restait relativement stable alors que la lymphopénie intéressait essentiellement les petits lymphocytes.

La numération différentielle permettant d'apprécier avec certitude le pourcentage des petits lymphocytes a l'intérêt d'éviter les causes d'erreurs dues à la caractérisation des éléments mononuclés.

Le petit lymphocyte est facilement reconnaissable par sa morphologie alors que les caractéristiques morphologiques des grands et des moyens lymphocytes prêtent parfois à discussion.

Le petit lymphocyte est donc appelé à représenter un paramètre stable dans un calcul mathématique.

Si le petit lymphocyte est exclusivement concerné dans le déterminisme de la lymphopénie, des études de marquages isotopiques pourraient sans doute renseigner sur le type de population mise en jeu : à courte ou à longue durée de vie.

b) **Quel est le rôle de la corticothérapie ?**

La lymphopénie apparaît comme un phénomène propre à l'évolutivité de la maladie, apparaissant en dehors de tout traitement ; on peut se demander, par contre, si la poussée de lymphocytose, contemporaine de l'entrée en rémission, n'est pas déclenchée par la corticothérapie.

« In vivo », la Prednisone entraîne une atrophie des ganglions aux dépens des centres germinatifs ; les petits lymphocytes diminuent en nombre et ont tendance à devenir pycnotiques ou à se fragmenter (White et Dougherty, 1945) (47).

« In vitro », l'action des corticoïdes est controversée : pour Elvès, « les corticoïdes détruisent in vitro les lymphocytes en épargnant la lignée plasmocytaire ».

Mais pour ce qui est des variations de la lymphocytose périphérique au cours de l'évolution des lupus traités, il existe peu d'éléments : Dubois signale que la corticothérapie au long cours entraîne généralement peu de modifications de l'hémogramme ; mais si des modifications sont observées, c'est plutôt dans le sens d'une hyperleucocytose.

Il est possible que cette hyperleucocytose soit en rapport avec l'augmentation du nombre des lymphocytes après corticothérapie.

Il est cependant à noter qu'il existe des rémissions et des poussées de la maladie, apparaissant en dehors de toute modification thérapeutique ou même parfois spontanément. 8 cas sur 20 (cf. diagramme, 4, 5 c, 6 b, 9 b, 10, 12, 16 c, 19 b).

Ainsi nous sommes amenés à proposer quelques hypothèses sur l'origine des variations de la lymphocytose.

c) **Hypothèses proposées :**

1 — **Modifications du « Renouvellement »**

— **par augmentation de la destruction :**

— **soit dans la rate :**

Dans 22 cas sur 111 la rate est palpable (Michael).

Dans 14 cas, leucopénie ou thrombopénie isolées ou associées.

Mais en fait, le plus souvent, les lésions observées sont des lésions de vascularite et périsplénite et non d'hyperactivité du système réticulœndothélial. (Il est vrai cependant que les observations anatomiques sont le fait de cas déjà très évolués et dont les fonctions cellulaires se sont déjà altéré).

Il est possible qu'au début de l'évolution, dans certains cas, l'activité destructrice de la rate vis-à-vis des lymphocytes soit particulièrement nette.

— **soit au niveau du sang périphérique :**

Des anticorps circulants d'origine indéterminée ou plus particulièrement des facteurs antinucléaires faciliteraient l'homogénéisation des noyaux des lymphocytes au niveau des différents tissus sensibilisés de l'organisme.

L'origine exacte des noyaux homogénéisés reste cependant encore très discutée.

— **par diminution de la production :**

— **au niveau de la moelle hématopoïétique :**

Michael, sur 40 myélogrammes, signale 5 fois une lymphocytose médullaire à plus de 10 %, les autres médullogrammes sont normaux. Cette hypothèse est rejetée.

— **au niveau des organes lymphoïdes :**

Mais on a vu que les centres germinatifs ne semblent pas hématopoïétiques, de l'avis de la plupart des auteurs.

Ainsi aucune des hypothèses concernant les modifications du renouvellement n'est pas parfaitement satisfaisante.

2. — **Modification de la répartition des groupements lymphocytaires**

L'accentuation du stockage rendant compte de la lymphopénie périphérique, elle peut se faire dans la moelle osseuse, mais cela ne semble pas très important.

Elle peut surtout se faire au niveau des centres germinatifs.

En faveur de cette hypothèse :

— l'hypertrophie des ganglions lymphoïdes

— dans la moitié des cas pour Dubois, dont deux cas d'abord considérés comme lymphome ;

— nous avons, dans un cas de notre série, une hyperplasie ganglionnaire ayant pu faire croire à une maladie de Hodgkin.

— Les modifications histologiques observées par Moore (1956) (127).

— Le rôle immunitaire des centres germinatifs.

— Le rôle du thymus au cours du lupus.

En effet, l'injection à des souris néo-zélandaises adultes qui présentent un lupus spontané, de broyat de thymus de souris jeunes, fait disparaître les cellules de Hargraves du sang des souris adultes.

Milne (1967) (125) rapporte trois cas de lupus traités par thymectomie : un succès, deux échecs ; à l'inverse, nous avons signalé un cas de lupus après thymectomie pour thymome bénin.

Ainsi le système lymphoïde et tout particulièrement les centres germinatifs semblent intervenir dans le déterminisme de cette lymphopénie.

Les lymphocytes, au cours des réactions immunitaires, se trouvent au niveau des centres germinatifs ; le blocage de leur activité par les corticoïdes aboutissant à lever le stockage et à rétablir la recirculation à travers les différents secteurs.

Mais il s'agit là d'hypothèses théoriques dont la réalité demande confirmation par l'utilisation des méthodes isotopiques, immunologiques, histologiques.

Dans l'immédiat, les variations de la lymphocytose ont surtout un intérêt évolutif dans la mesure où le taux des lymphocytes du sang périphérique pourrait devenir un des éléments du pronostic à court terme de la maladie.

## CHAPITRE V

# CONCLUSION

**Intérêt pour le pronostic de l'étude de la lymphocytose périphérique en fonction des poussées évolutives de la maladie.**

1) **Le phénomène de la remontée des lymphocytes** du sang périphérique, quel qu'en soit le mécanisme et la nature exacte, semble bien annoncer le début de la rémission.

2) **A l'inverse, la chute des lymphocytes** signe un état de simple quiescence de la maladie : une poussée étant susceptible de se déclencher plus facilement qu'en période d'hyperlymphocytose.

3) **L'examen des courbes montre que :**

a) Les lymphocytes remontent avant que la V.S. ne se soit normalisée. **La remontée des lymphocytes est donc un signe précoce permettant de situer le début de la rémission.**

b) Le traitement doit donc viser à une remontée du nombre des lymphocytes et non à obtenir une lymphopénie.

Comme le montrent les travaux récents, ce n'est pas la diminution du nombre des lymphocytes qu'il faut s'attacher à obtenir, mais une modification de la réponse du système lymphoïde et de son comportement vis-à-vis de l'antigène. (STARZL, 1967) (VII).

Les corticoïdes ont certes une activité qui joue dans un sens proche de celui-ci. Une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action au niveau du système lymphoïde lupique permettrait peut-être de trouver un moyen d'obtenir les mêmes effets sans avoir recours à des drogues dont l'utilisation est loin d'être dépourvue de tout risque à long terme.

*TROISIÈME PARTIE*

# Recherches expérimentales: Etude de l'activité "in vitro" du polynucléaire neutrophile dans la Maladie Lupique

# INTRODUCTION

Nous inspirant des méthodes préconisées par Bessis (1947) (13), puis par Bimes et Guilhem (1962) (15 - 16), nous avons été amenés à étudier l'activité phacocytaire d'éléments blancs du sang périphérique mis à incuber avec diverses solutions d'encre de Chine.

L'existence d'une forte activité phacocytaire des polynucléaires d'un cas de maladie lupique nous a conduit à une étude plus large de la phacocytose des particules inertes d'encre de Chine par les polynucléaires neutrophiles de sujets normaux, de divers rhumatisants et enfin de lupiques.

CHAPITRE PREMIER

## MATERIEL ET METHODES

1) **Les solutions d'encre de Chine :**

Nous avons utilisée l'encre fournie par la firme Günther Wagner : encre de Chine type Pelikan n° 17 pour héliographie.

Nous avons préparé des solutions de cette encre de Chine à concentration croissante.

Les caractéristiques de ces solutions sont les suivantes :

Le PH est compris entre 7,2 et 7,3

Les densités optiques ont été établies sur des échantillons dilués au 1/200 en utilisant des cuves de verre d'épaisseur utile 1 cm. A la longueur d'onde de 540 millimicrons, les densités optiques par rapport à une solution-étalon d'eau distillée sont les suivantes :

solution à 2 % : 0,304
solution à 2,8 % : 0,443
solution à 4 % : 0,600
solution à 6 % : 0,900

pour les concentrations supérieures, nous n'avons pas pu utiliser des dilutions au 1/200 :

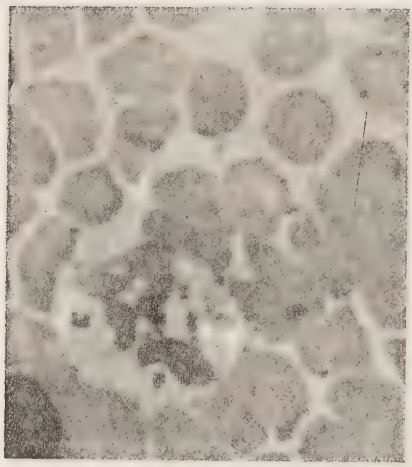
solution à 10 % : 0,710 (diluée au 1/400).

2) **Mise en incubation, étalement**

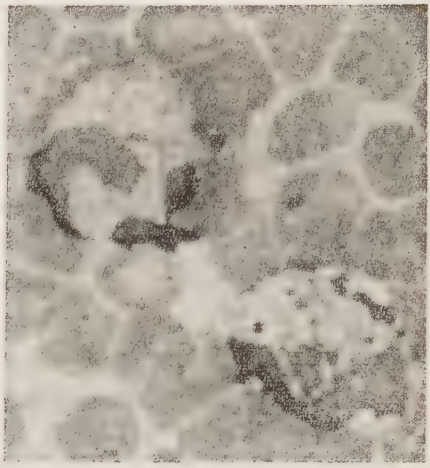
Le sang est prélevé au pli du coude aussitôt après la mise en place du garrot. Recueillis sur citrate de potassium, 2,5 ml de ce sang sont mis à incuber avec 0,5 ml d'une solution d'encre de Chine. Le tout est agité délicatement afin d'éviter tout phénomène d'hémolyse, puis mis à l'étuve à 37°.

Après une incubation de deux heures, la solution est centrifugée à 2.000 tours/min. pendant 5 minutes. La couche leucocytaire est prélevée, étalée et colorée au May Grunwald Giemsa.

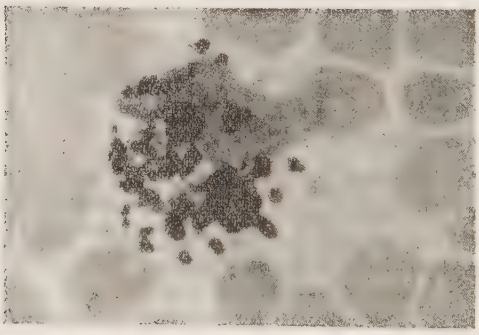
# ACTIVITÉ PHAGOCYTAIRE DU POLYNUCLÉAIRE NEUTROPHILE NORMAL



Polynucléaire Normal
solution d'encre de chine à 6% (++)



Polynucléaire Normal
Solution à 10% (+++)



Macrophage Normal
Solution à 10%

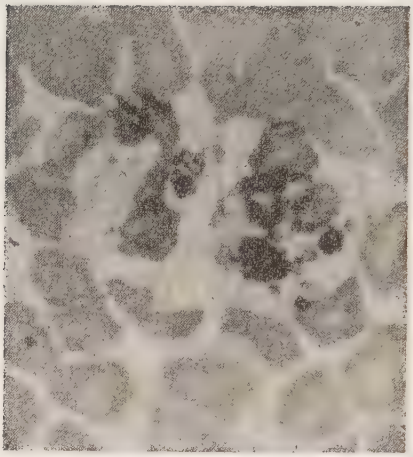
3) **Expression des résultats :**

O : Absence de phagocytose

+ : Présence de très petites particules d'encre de Chine disposées en périphérie ou au centre du polynucléaire neutrophile.

++ : Présence d'un plus grand nombre de particules disséminées au sein du cytoplasme.

+++ : Apparition de mottes épaisses au sein du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, comparables à celles observées au niveau des macrophages.



Activité Phagocytaire du
Polynucléaire Neutrophyle Lupique
(Solution d'encre de chine à 2%)
Cas n° 13

## CHAPITRE II

## ACTIVITE PHAGOCYTAIRE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES NORMAUX

Nous avons étudié l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles de 20 sujets normaux ou considérés comme tels.

Pour des solutions d'encre de Chine inférieures ou égales à 4 %, aucune phagocytose n'est décelable. L'activité phagocytaire des polynucléaires normaux n'apparaît qu'à partir des solutions à 6 % ; elle devient fortement positive dans tous les cas pour des solutions concentrées à 10 %.

**Ainsi l'étude de l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles de 20 sujets-témoins normaux révèle l'absence totale de phagocytose pour de faibles concentrations d'encre de Chine.**

## ACTIVITE PHAGOCYTAIRE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES LUPIQUES

Notre étude porte sur 20 prélèvements effectués sur 12 malades différents, tous porteurs à un moment ou l'autre de l'évolution de cellules de Hargraves typiques.

L'étude de l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles vis-à-vis des solutions à faible concentration (inférieure ou égale à 4 %) apporte les éléments suivants :

O : 6 cas
+ : 11 cas
++ : 2 cas
+++ : 1 cas

A noter que les trois malades qui présentent une activité phagocytaire fortement positive ont chacun plus de 5 % de cellules de Hargraves dans le sang périphérique.

Ainsi sur 20 prélèvements effectués chez des « lupiques » authentiques, nous retrouvons une activité phagocytaire plus ou moins grande dans 14 cas. Cela à des concentrations où les neutrophiles normaux ne montraient aucune activité.

Cette étude a été complétée par l'étude du sang de 60 malades porteurs d'affections rhumatismales diverses.

Chez ces derniers, nous nous sommes bornés à étudier l'action phagocytaire des polynucléaires neutrophiles vis-à-vis des solutions à 2,8 %.

1° Connectivité avec hypergammaglobulinémie et FAN 1/1.000 :
1 cas positif (++).

2° Maladies rhumatoïdes avec nucléophagocytose : 4 cas
1 négatif contre 3 positifs (+).

3° Maladies rhumatoïdes séropositives : 17 cas
12 négatifs contre 4 positifs (+).

4° Affections rhumatismales banales (lombalgies, sciatiques) : 30 cas
28 négatifs contre 2 positifs (+).

5° Maladies goutteuses : 5 cas

4 négatifs contre 1 positif (+).

6° Affections diverses :

négatifs : un syndrome de Behcet
une sclérodermie
une polychondrite atrophiante.

En résumé :

— Sur 25 prélèvements effectués sur des malades ayant présenté des phénomènes de nucléophagocytose : 18 positifs soit 72 %.

— Sur 17 prélèvements de maladies rhumatoïdes séropositives : 5 positifs soit 26 % des cas.

— Sur 38 prélèvements de maladies rhumatismales diverses : 3 cas positifs soit 7,8 % des cas.

— **20 prélèvements de sujets normaux n'ont présenté aucune phagocytose vis-à-vis des solutions à faibles concentrations utilisées dans l'étude des cas précédents.**

Il est à noter que parmi les malades dont les neutrophiles ont présenté les phénomènes de nucléophagocytose, il y a trois fois plus de cas positifs qu'au cours de la maladie rhumatoïde et dix fois plus qu'au cours des autres affections rhumatismales.

Enfin, que les fortes positivités n'ont été observées que dans les cas de maladie lupique.

CHAPITRE IV

# MECANISMES DE L'ACTIVITE PHAGOCYTAIRE ET COMPORTEMENT SINGULIER DU POLYNUCLEAIRE LUPIQUE

## A — Mécanismes de l'activité phagocytaire

### 1 Phagocytose, athrocytose, granulopexie

Selon Chevremont, « la phagocytose est la propriété que possèdent les cellules de pouvoir, avec ou sans intervention de pseudopodes, appréhender et introduire dans leur cytoplasme des corps étrangers ou des cellules en mauvais état ; chez les vertébrés supérieurs, cette fonction est essentiellement l'apanage des polynucléaires neutrophiles et des cellules histiocytaires ».

Metchnikoff a appelé « microphages » les premiers et « macrophages » les seconds. Laissant de côté des fonctions phagocytaires des macrophages qui font partie de l'ensemble du système réticuloendothélial, nous nous sommes limités à l'étude de l'activité phagocytaire des microphages vis-à-vis des particules inertes d'encre de Chine.

A l'intérieur des mécanismes d' « endocytose » (Novikoff, Robineaux) (153-154-155), la phagocytose des particules inertes participe plutôt des phénomènes d'athrocytose.

L'athrocytose ou colloïdopexie correspond classiquement (Gérard, 1933) « à l'accumulation par les cellules de particules aux dimensions comparables à celles des protéines. Les particules colloïdales entrent dans le cytoplasme sous forme invisible à l'échelle microscopique ; une fois absorbées, elles forment un nouveau milieu intermicellaire, y sont concentrées et retenues sous forme de grains intracellulaires (floculation) ». Mais selon Gérard et Cordier (1939), ce phénomène ne s'étend pas seulement aux colloïdes mais à des substances très diverses » (Chevremont (II).

Bessis (1954) insiste sur la séparation qui existe entre les colorants proprement vitaux tels que rouge neutre ou vert janus (électropositifs) et les colorants dits « vitaux » tels que les colorants électro-négatifs, les colloïdes organométalliques responsables de ce qu'il propose d'appeler des « colorations par athrocytose ». L'encre de Chine au même titre que le bleu Tyrrol, le bleu Trypan, le carmin lithiné fait partie de ce type de colorants. Ces méthodes de coloration avaient surtout été appliquées jusqu'alors à l'étude des éléments du système réticulo-histiocytaire. A des dilutions faibles, les polynucléaires ne présentaient pas de fonction d'athrocytose et en particulier pas de pouvoir granulopexique.

Or l'existence singulière d'un pouvoir granulopexique des polynucléaires neutrophiles des malades présentant des phénomènes de nucléophagocytose amène à l'interroger sur le mécanisme exact de cette fonction granulopexique.

2 **Mécanismes propres au phénomène de granulopexie**

Selon Gérard et Cordier, il s'agit de « l'accumulation dans le cytoplasme de certaines cellules, sous une forme figurée et généralement granulaire, de substances dissoutes, en suspension très fines arrivant à leur contact ».

Il s'agit là d'un mécanisme d'endocytose très particulier qui comporte manifestement deux temps, l'un d'absorption, au niveau de la membrane cellulaire des particules dissoutes ; l'autre d'accumulation au sein du cytoplasme réalisant une répartition tout à fait singulière des particules absorbées.

a) **Les phénomènes d'absorption au niveau de la membrane**

Pour ce qui est des polynucléaires neutrophiles, le mécanisme de l'absorption au cours de l'activité granulopexique doit être proche du mécanisme de la phagocytose proprement dite. Or il existe trois types de mécanismes de phagocytose :

1) opsonisation (Bessis et Tabuis, 1954 (14), ont d'ailleurs décrit l'existence de leuco-opsonines immunes) ;

2) phagocytose dite « de surface », indépendante de la présence d'anticorps et signalée par Wood et col. (1952) (187) ;

3) phénomène d' « adhésion disapearance » défini par Nelson pour le tréponème (1953) (128).

Le mécanisme intime de chaque phénomène reste très discuté, le rôle des charges électriques de surface est controversé (Nungester, 1952) (134) ; on insiste plus, actuellement, sur le rôle des anticorps opsonisants et sur celui du complément (Delaunay et Pagès, 1946 (40) et Ward, 1965 (179).

En effet, la fixation par certains agents de la fraction C' du complément détermine la formation de facteurs sériques capables d'entraîner l'attraction des polynucléaires : ce sont essentiellement les fragments C' 5 et C' 6 de cette fraction qui sont aptes à déterminer un tel phénomène.

Enfin, pour Elmer et Ward, le chimiotactisme des leucocytes est dû à la présence d'estérases situés en surface ou au sein du cytoplasme. Ces estérases seraient du type acétyl estérase ou acétylase.

b) **Mécanismes d'accumulation au sein du cytoplasme :**

Propres aux mécanismes d'activité granulopexique, ceux-ci sont beaucoup moins connus et laissent le champ ouvert pour un certain nombre d'hypothèses.

La répartition singulière des particules au sein du cytoplasme du polynucléaire neutrophile est-elle due à des modifications d'ordre purement physico-chimique ou bien fait-elle intervenir des organites intra-cellulaires tels que les lysosomes ?

L'activité de ces lysosomes serait anormale, soit que les enzymes deviennent hyperactifs indépendamment de toute dénaturation de la membrane lysomale, soit que celle-ci, devenue instable, libère une activité enzymatique excessive. L'instabilité étant alors le fait d'une diminution de la résistance de cette membrane lipoprotéique, ces phénomènes aboutiraient ainsi à une hyperactivité enzymatique par libération d'enzymes, par augmentation de la surface lysosomale ou par dénaturation de celle-ci.

Cette dénaturation des molécules lipoprotéiques pourrait concerner l'ensemble du système membranaire de la cellule.

3 **Quel est le déterminisme de ces modifications ?**

a) **Des modifications sériques ?**

Nous avons vu le rôle des opsonines, le rôle du complément et même de certaines gamma globulines du chien trouvées récemment par Fidalgo (1967) (60).

b) **Des modifications intrinsèques du polynucléaire ?**

Les facteurs sériques ne semblent pas indispensables, tout au moins aux concentrations habituelles, à l'activité phagocytaire. Forssman (1965) (63) a montré que des sujets hypogammaglobulinémiques, bien qu'ayant peu d'opsonines et de facteurs sériques, gardaient une activité phagocytaire. Et même la sensibilisation de ces sujets à un antigène fort peut être transmise à l'aide de polynucléaires injectés par voie sous-cutanée et non à l'aide des facteurs sériques.

Plus récemment encore, Miller (1967) (123-124) rapporte un cas de diminution de l'activité phagocytaire vis-à-vis des particules inertes de polystyrène chez un nourrisson porteur de dysplasie thymique. L'auteur insiste sur l'origine purement cellulaire de cette anomalie ; en effet des leucocytes normaux en présence de sérum du malade présentent une activité phagocytaire normale.

c) **En conclusion :**

Brogan (1966) (21) réunit les deux hypothèses précédentes. Cet auteur affirme en effet que le polynucléaire neutrophile possède en effet d'une part un mécanisme de phagocytose propre, indépendant des facteurs sériques et, d'autre part, un mécanisme différent, associé, qui dépend des facteurs humoraux ; Brogan souligne d'ailleurs que les voies de la glycolyse normale, nécessaires pour Karnovsky (99) a une activité phagocytaire correcte, ne sont indispensables que pour l'activité phagocytaire intrinsèque proprement cellulaire du polynucléaire.

B) **Comportement singulier du polynucléaire neutrophile lupique :**

1) **Rappel sur le nucléophagocytose du phénomène L.E.**

Pour Robineaux, l'apparition du phénomène L.E. exige trois composantes :

a) le facteur cellulaire L.E. ou facteur antinucléaire

b) le noyau cellulaire réactif

c) la cellule phagocytante à chimiotactisme positif pour les noyaux lysés.

Or d'après nos expériences, le polynucléaire neutrophile lupique semble avoir un chimiotactisme positif pour les particules inertes d'encre de Chine qui, après avoir été absorbées, sont regroupées, formant de véritables amas au sein du cytoplasme : reflet de l'activité granulopexique des polynucléaires lupiques.

2) **Quelle est la nature de ce phénomène ?**

S'agit-il du reflet d'une hyperactivité enzymatique (le rôle des desoxyribonucléases reste très discuté) ou d'une hyperactivité du système membranaire ?

S'agit-il de modifications déclenchées par des désordres humoraux ou de perturbations propres aux polynucléaires neutrophiles ?

La discussion n'est pas tranchée.

CHAPITRE V

## ETUDE DE L'INHIBITION DE L'ACTIVITE PHAGOCYTAIRE PREMIERES BASES POUR LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

### A) Etude de l'inhibition de l'activité phagocytaire

#### 1) Méthodes - Résultats :

Ceci a pu être obtenu en utilisant des solutions à concentrations croissantes de chloroquine.

Nous avons utilisé les mêmes méthodes que pour déterminer l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles. Notre étude porte sur 4 prélèvements de sang de sujets normaux mis en présence de solutions à 10 % d'encre de Chine, c'est-à-dire de solutions suffisamment concentrées pour déterminer une phagocytose chez tous les sujets.

Nous avons mis ces solutions en présence de concentrations croissantes de chloroquine.

L'addition de 14 gamma ou de 28 gamma de chloroquine par ml de sang ne modifie pas l'activité phagocytaire (+ + +).

L'addition de deux fois plus soit 56 gamma/ml diminue l'activité phagocytaire (+ +).

Il faut ajouter dix fois plus pour obtenir un blocage quasi complet de toute activité phagocytaire : 560 gamma/ml (+).

Enfin pour des doses trois fois plus fortes de l'ordre de 1.700 gamma/ml, des effets cytotoxiques apparaissent. Il est à noter que les doses qui diminuent l'activité phagocytaire ne s'accompagnent pas de modification morphologique globale des neutrophiles : il ne semble donc pas s'agir là d'un phénomène cytotoxique.

#### 2) Discussion

La chloroquine a deux types d'action :

a) elle empêche la replication du DNA (Parker-Irvin, 1964) (136), elle diminue les interactions entre DNA et anticorps anti-DNA (Stollar-Levine, 1963) ;

b) elle se concentre électivement au niveau des lysosomes des cellules vivantes (Allison, 1964) (1) et les stabilise (Weissman, 1964) (184).

Ainsi la diminution progressive de l'activité granulopexique des polynucléaires neutrophiles normaux par des concentrations croissantes de chloroquine permet de penser que cette activité est due pour une part au comportement des structures lysosomales. Et rien ne permet d'infirmer l'hypothèse d'une hyperactivité lysosomale du polynucléaire neutrophile lupique, étant donné le pouvoir granulopexique singulièrement élevé de certains d'entre eux, mais il s'agit là encore d'hypothèses qui demandent à être confirmées.

B) **Premières bases pour les applications thérapeutiques**

La mise en évidence de l'existence d'un pouvoir granulopexique élevé de certains polynucléaires neutrophiles au cours de la maladie lupique permettra sans doute de mieux aborder le mécanisme des dérèglements qui interviennent au cours de la maladie lupique ; l'existence d'une activité granulopexique particulièrement franche pouvant conduire à augmenter temporairement les doses de chloroquine. Cela permettra peut-être d'éviter le déclenchement de poussées évolutives réclamant l'augmentation des doses de corticoïdes qui n'est jamais sans risque de complication iatrogène chez un malade déjà soumis à une corticothérapie au long cours.

# CONCLUSIONS

Le lupus érythémateux disséminé est essentiellement une maladie du collagène due à un désordre immunitaire.

Etant donné l'atteinte constante du système réticulo-endothélial au cours de cette affection, nous avons été amenés à étudier le système lymphoïde.

Dans la *première partie* de notre travail, nous avons fait une mise au point, d'après les données récentes de la cytologie et de l'histophysiologie du système lymphoïde.

L'existence de modifications histologiques des nodules lymphoïdes, décrites par de nombreux auteurs au cours de la maladie lupique, nous a incité à rechercher les variations de la lymphocytose périphérique, plus ou moins concomitantes des poussées évolutives de la maladie.

Dans la *seconde partie*, nos investigations, appliquées à l'étude de l'évolution de la maladie lupique, ont porté sur les rapports entre les variations de la lymphocytose périphérique et de la vitesse de sédimentation au cours des poussées.

Dans un lot de 19 malades, atteints de lupus disséminé, nous avons constaté 18 fois que l'accélération de la vitesse de sédimentation s'accompagne, au cours des poussées de la maladie, d'une diminution du nombre des lymphocytes périphériques, calculé en valeur absolue, à partir d'un hémogramme standard.

Par contre, au début de la rémission, la réduction de la vitesse de sédimentation s'accompagne d'une élévation franche, rapide et constante du nombre des lymphocytes du sang périphérique. Ainsi l'étude comparée des courbes de la vitesse de sédimentation et de la lymphocytose périphérique montre un *croisement* significatif qui annonce le début de la phase de rémission de la maladie.

Ce croisement est un phénomène qui se répète au cours de chaque poussée, réalisant divers entrecroisements de signification favorable ou défavorable tout au cours de l'évolution de la maladie.

Ce phénomène est indépendant des variations du nombre des polynucléaires circulants.

Il faut souligner que l'entrecroisement des courbes du lymphogramme et de la vitesse de sédimentation semble particulier sinon caractéristique de la maladie lupique, car aucune corrélation aussi nette n'a pu être constatée dans la maladie rhumatoïde, notamment.

La spécificité de ce signe du croisement des courbes de vitesse de sédimentation et de la lymphocytose périphérique dans la maladie lupique devra être confirmé par l'étude des autres connectivites et d'aures recherches sont nécessaires pour assurer ces premières constatations de façon définitive.

Si les variations de la lymphocytose périphérique reflètent les fluctuations du conflit immunitaire qui se trouvent au centre de la maladie lupique, la présence des anticorps antinucléaires n'est probablement pas le seul facteur déterminant la nucléophagocytose « in vitro » caractéristique du phénomène L.E.

Le désir de mieux connaître le comportement du polynucléaire « in vitro » et le phénomène de nucléophagocytose nous a incité à faire des recherches expérimentales.

Dans la *troisième partie* de notre travail, nous avons étudié « in vitro » la phagocytose réalisée par des polynucléaires prélevés chez des lupiques.

Nous fondant sur les travaux classiques sur la phagocytose « in vitro » et le comportement du polynucléaire neutrophile normal vis-à-vis des particules inertes, nous avons utilisé des suspensoins d'encre de Chine à dilutions variées.

Nous avons constaté que l'activité phagocytaire « in vitro » des polynucléaires neutrophiles des malades lupiques est intense, même aux dilutions faibles d'encre de Chine, tandis que, dans les mêmes conditions, les polynucléaires neutrophiles normaux ne présentent aucune activité.

Cette activité singulière du polynucléaire neutrophile des malades atteints de lupus disséminé, a été affirmé dans 14 cas sur 20 de maladie lupique.

Quelle est la nature de cette modification du comportement du polynucléaire ? De nombreuses hypothèses sont discutées :

S'agit-il d'une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire ? d'une activité particulière des organites phagocytants intra-cellulaires tels que les lysosomes ?

S'agit-il d'une modification intrinsèque du neutrophile ou bien d'un phénomène secondaire à des facteurs extérieurs ? Quelle est la nature exacte de ces facteurs ?

Rien ne permet encore de répondre.

Nous avons tenté « in vitro » d'inhiber la phagocytose des polynucléaires normaux.

Des dérivés de la chloroquine mis dans le sang incubé en présence de l'encre de Chine, à concentrations croissantes, réduisent et même suppriment la phagocytose avant même d'avoir atteint les doses cytotoxiques.

Certes une grande différence existe entre la particule inerte d'encre de Chine et le noyau homogénéisé présent chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminé. Toutefois, la méthode à l'encre de Chine doit permettre d'approfondir le mécanisme de la nucléophagocytose caractéristique de la maladie lupique.

La seule homogénéisation des noyaux ne semble donc pas l'élément déterminant de leur phagocytose et l'existence d'une modification du comportement du système membranaire du polynucléaire est nécessaire à la nucléophagocytose, c'est-à-dire dans le cas particulier du lupus, à l'apparition du phénomène L.E.

L'étude de la lymphocytose périphérique d'une part et du phénomène de phagocytose « in vitro » d'autre part, nous apporte finalement des critères et des caractères particuliers de la maladie lupique, nous permettent d'élargir le champ des recherches sur l'énigme qu'elle représente.

## REFERENCES


1 ALLISON A.C., MALLUCI L. — Lysosomes in dividing cells, with special reference to lymphocyte. Lancet, 2 : 1371-1373 (1964).

2 ARVY L. — Splenologie. Gauthiers Villars. Paris (1965).

3 ASKONIS B. A., and WHITE R.G. — Sites of antibody production in the guinea pig. Brit. J. exp. Path. (1956). 37, 61.

4 BACH F., and HIRSCHHORN K. — Gammaglobulin production by human lymphocytes in vitro. Exp. Cell Res. (1963). 32, 592.

4 *bis* BACH F., and HIRSCHHORN K., SCHREIBMAN R. R., and RIPPS C. — Immunological responses of human lymphocytes in vitro. Ann. N. Y. Acad. Sci. (1964). 120, 299.

5 BAEHR G. and SOFFER C.J. — The treatment of disseminated lupus erythematosus with cortisone and adreno corticotrophin. Bull. N.Y. Acad. Med ; 26 : 229-234. (1950).

6 BALFOUR B. M., COOPER E. H., and ALPEN E. L. — Morphological and Kinetic studies on antibody-producing cells in rat lymph nodes. Immunology. (1965). 8, 230.

7 BARTFELD H., and JULIAR J. F. — Immunological organisation and activity of human peripheral white blood cell cultures. Lancet. (1964). 2, 767.

8 BECKER E.L. and WARD P.A. — Partial Biochemical characterisation of the activated esterase required in the complement dependent chemotaxis of rabbit polymorphonuclear leukocytes. J. Exp. Med. 125 : 1021. (1967).

9 BERNARD J., BINET J. L. — Lymphe et circulation lymphatique chez l'homme. N. Rev. Fr Hématol. 6-38 (1966).

10 BERNHARD W., and GRANBOULAN N. — Ciba Found. Symp. on cellular aspects of immunity. Litt. Brown C°. (1959), 92.

11 BESSIS M., and SCEBAT L. — Etude des cellules de la série plasmocytaire. Etude cytologique du myelome. Rev. Hémat. (1946). 1, 447.

12 BESSIS M. — Action cytologique des anticorps antileucocytes. C.R. Soc. Psiol. 147 : 1864-65. (1953).

13 BESSIS M. — Traité de cytologie sanguine. Masson edith. Paris. (1954).

14 BESSIS M., and TABUIS J. — Action cytologique des serums antileucocytaires et antiplaquettes. Etude par micro-cinématographie en contraste de phase. Rev. Hematol. 9 : 127. (1954).

14 *bis* BESSIS M., and THIERY J. — Electron microscopy of human white blood cells and their stem cells. Inter. Rev. cytol. (1961). 12, 199.

15 BIMES C., and GUILHEM A. — C. R. Acad Sc., (1). (1962).

16 BIMES C., and GUILHEM A. — C. R. Soc. Biol., (2). (1962).

17 BIMES C. (1962). — Cited by Yoffey. (1964). q. v.

18 BINET J. L. and MATHE G. — Optical and electron microscope studies of the immunologically competent cells during the reaction of graft against the host. Ann. N.Y. Acad. Sci. (1962) 99, 426.

19 BOAK J.L., and WOODRUFF M.F.A. — Nature. (1965). 205, 396.

20 BOIVIN A., and DELAUNAY A. — Phagocytose et infection. Hermann et Cie. Edith. Paris (1947).

21 BROGAN T.D. — Mecanisms of phagocytosis in human PMN. leucocytes. Immunology. 10 : 137-148. (FM : 95-320. CS : 1539). Fév. 1966.

22 BRUYN P.P.H. de. — The motion of the migrating cells in tissue culture of lymph nodes. Anat. Rec. (945). 93, 295.

23 BUCKTON D.E., and PICE C.E. — Intern. J. Radiation Biol. (1964). 8, 439.

24 BURNET F.M., and HOLMES M.C. — Thymic changes in the mouse strain NZB in relation to the auto-immune state. J. Path. Bact., (1964). 88, 229.

25 CAFFREY R.W., RIEKE W.O., and EVERETT N.B. — Acta Haematol. (1962). 28, 145.

26 CARRERA A., REID V. and KURNICK N.B. — Difference in susceptibility of poly-morphonuclear leukocytes from several species to alteration by systemic lupus erythematosus serum. J. Clin. invest. 32 : 559. (1953).

27 COHN Z.A., and HIRSCH J.G. — The influence of phagocytosis on the intracellular distribution of granule-associated components of polymorphonuclear leucocytes. J. Exp. Med. 112 : 1015.

28 CONGDON C.C., and GOODMANN J.W. — Changes in lymphatics tissues during foreign tissue transplantation. Proccedings of international symposium on tissue transplantation. Santiago. University of Chili. (1962). pp. 181-207.

29 CONWAY E.A. — Cyclic changes in lymphatic nodules. Anat. Rec. (1937). 69, 487-513.

30 COOPER M.D., PETERSON R.D.A., and GOOD. R.A. — Delineation of the lymphoïd system in the chicken. Nature (London) (1965). 205, 143-146.

31 COOPER M.D., GABRIELSEN A.E., PETERSON R.D.A., and GOOD R.A. Ontogenetic Development of the germinal centers and their functions. — Relationship to the Bursa of Fabricius. Germinal centers in immune responses. H. Cottier Ed. (1967) pp. 28-39.

32 COTTIER H., CRONKITE E.P., JANSEN C.R., RAI K.R., SINGER S., and SIPE C.R. — Blood. (1964). 24, 241.

33 COTTIER H., ODARTCHENKO N., KEISER G., HESS M., and STONER R.D. — Incorporation of tritiated nucleosides and amimo acids into lymphoid and plasmacytoid cells during secondary response to tetanus toxoid in mice. Ana. N.Y. Acad. Sci. (1964). 113, 612.

34 COULSON A.S., and CHALMERS D.G. — Effects of phytchaemagglutinin on leucocytes. Lancet. (1964). 2, 819.

35 COURTICE F.C., SIMMONDS W.F., STEINBECK A.W. — Australian J. Exp. Biol. Med. Sci. (1951). 29, 201.

36 COWLING D.C., and QUAGLINO D. — Effect of antigen mixtures on blastic transformation in leucocyte cultures. Lancet. (1964). 1, 117.

37 CRONKITE E.P., BOND V.P., FLIEDNER T.M., and RUBINI J.R. — Fab. Invest. (1959). 8, 263.

38 CRONKITE E.P., JANSEN C.R., MATHER C., NIELSEN N., USENIK E.A., ADAMIK E., and SIPS C.R. — Blood. (1962). 20, 203.

39 DECKERS-PASSAU (Madame). — In de Duve. (1959).

40 DELAUNAY A., and PAGES J. — Le complément de la physiologie du leucocyte. Rev. Immunol. 10 : 33. (1946).

41 DELORME E.J. — Recovery from lethal irradiation in rats after intravenous administration of isogeneic lymphocytes. Lancet. (1961). 2, 855.

42 DENZ A.P. — Age changes in lymph nodes. J. Pathol. (1947). 59, 575.

43 DIDERHOLM H. — Studies on the migration and transformation of lymphocytes in immuniset and non-immuniset animal. Acta path. microbiol. scand. (1961). 51 (Suppl.). 146.

44 DI GEORGE A.M. — In discussion of paper by M.D. COOPER and col. J. Pad. (1965). 67, 907.

45 DIXON F.J., WIEGLE W.O., and ROBERTS J.C. — Comparison of antibody responses associated with the transfer of rabbit lymph node, peritoneal exudate, and thymus cells. J. Immunol. (1957). 78, 56.

46 DORSET M., and HENLEY R.R. — Production of clear and sterilized anti-hog-cholera serum. J. agric. Res. (1916). 6, i, 333.

47 DOUGHERTY T.F., WHITE A. — Amer. J. Anat. (1945). 77, 81.

48 DOWNEY H., and WEIDENREICH F. — Uber die Bildung der lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. Arch. mikr. Anat. (1913). 80, 306.

49 DUMONDE D.C. — Lysosomes in immunological phenomena. Proc. Roy. Soc. Med. 59 : 872 (sept. 66).

50 DUVE (de) C. — Lysosomes, new group of cytoplasmic particules. Subcellular particles : A symposium held during the meeting of the Society of general physiologistes at the Marine Biological laboratory. Woods Hole. MASS. Edit. T. HAYASKI. New York. June 9. II. 1958.

51 ELVES M.W., ROATH S., TAYLOR G., and ISRAELS M.C.G. — The in vitro production of antibody by lymphocytes. Lancet. (1963). 1, 1, 292.

52 ELVES M.W., COUGH J., ISRAELS M.C.G. — Place of lymphocytes in reticulo endothelial system : study of "in vitro" effect of prednisolone on lymphocytes. Acta Haemot. 32 : 100-07. (1964).

53 ELVES M.W. — The lymphocytes. Lloy. luke. (1966).

54 EVERETT N.B., REINHARDT W.O., YOFFEY J.M. — Ciba Found. Symp. on Haemopoiesis, Churchill L.T.D. (1960). 43.

55 EVERETT N.B., CAFFREY R.W., and REIKE W.O. — Recirculation of lymphocytes. Ann N.Y. Acad. Sci. (1964). 113, 887.

56 EVERETT N.B., RIEKE W.O., and CAFFREY R.W. — The kinetics of small lymphocytes in the rat with special reference to those of thymic origin. In "Thymus in Immunobiology". Eds. Good, R.A., and Gabrielsen. A.E. New York : Hoeber-Harper. (1964). pp. 291-297.

57 EVERETT N.B., RIEKE W.C., and CAFFREY R.W. — Ann. N.Y., Acad. Sci. (1964). 113, 887.

58 FENN W.O. — The phagocytosis of solid particles. III. Carbon and quartz. J. Gen. Physiol. 3 : 575. (1921).

59 FICHTELIUS K.E. — On the fate of the lymphocyte. Acta anat. (Basel). Suppl. (1953). 19, 1.

60 FIDALGO B.V., and Al. — The physiological role of lymphoïd system. 3. leucophilic gamma globulin and the pnagocytic activity of the PMN. leucocyte. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 57 : 957-64. (1967). (FM : 133-336, CNRS : 574).

61 FISHMAN M. and ADLER F.L. — In Immunopathology, IIIrd International Symposium (P. Crabar and P.A. Miescher, eds.) Schwabe, Basel. (1963) p. 79.

62 FORD W.L., GOWANS J.L., and Mc CULLAGH P.J. (1966). In "The Thymus : Experimental and Clinical Studies" Ciba Foundation Symposium. Churchill, London. (1966).

63 FORSSMAN O. — Phagocytizing capacity of neutrophils leucocytes in primary aquired hypogammaglobulinémia. Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 65 : 366-70. (1965).

64 FUKUDA T. — Deep lymphatics in the spleen. Tohoku. J. Exp. Med. (1963). 79, 281-92.

65 GESNER B.M., and GOWANS J.L. — The fate of lethally irradiated mice given isologous and heterologous thoracic duct lymphocytes. Brit. J. exp. Path. (1963). 43, 431.

66 GESNER B.M., and GOWANS J.L. — The output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetised mice. Brit : J. exp. Path. (1962). 43, 424.

67 GLOBERSON A., and AUERBACH R. — Primary immune reactions in organ cultures. Science. (1965). 149, 991.

68 GODARD S.J., and HAMILTON. — Lymphatic drainage of the spleen. Amer J. Physiol. (1963). 204, 1107.

69 GOOD R.A., DAIMASSO A.P., MARTINEZ C., ARCHER O.K., PIERCE J.C., and PAPERMASTER B.W. — The role of the thymus in developpement of immunologic capacity of rabbits and mice. J. exp. Med. (1963). 116, 773-798.

70 GOOD R.A., and FINSTAD J. — The phylogenetic development of immune responses and the germinal cauter system. germinal center in immune response. H. Cottier, éd. (1967). pp. 4-27.

71 GOWANS J.L. — Brit. J. exp. Path. (1957). 38, 67.

72 GOWANS J.L. — The transfusion of lymphocytes in experimental animals. In "Kinetics of Cellular Proliferation". Ed. Sthohlman, F. New York : Grune and Stratton. (1959). p. 64.

73 GOWANS J.L. — J. Physiol. (1959). 146, 54.

74 GOWANS J.L., Mc GREGOR D.D., COWEN D.M. and FORD C.E. — Nature. (1962). 196, 654.

75 GOWANS J.L. and KNIGHT E.J. — Pro. Roy. Soc. (London) (1964). B 159, 257.

76 GRANBOULAN N. — Rev. Hemat. (1960). 15, 52.

77 GRAY H. — On the structure and use of the spleen. John Parker, éd. Londres (1854). p. 380.

78 GREEP ROY O. — Histology. Mc Graw Hill. (1966).

79 GROSSBERG A.L., HARRIS E.H. and SCHLAMOVITZ M. — Enrichment and separation of alkaline phosphotases activities of human tissu by chromatography on cellulose ion exchange absorbents.

80 HALL J.C. and MORRIS B. — Lancet i. (1964). 1077.

81 HALL J.C. and MORRIS B. — J. Exp. éd. (1965a). 131, 901.

82 HALL J.C. and MORRIS B. — Brit. J. Exp. Pathol. (1965b). 46, 450.

83 HALPERN B.N., BIOZZI G., BENACERRAF E. and MENE G. — Nouvelles recherches sur l'activité granulopexique du système réticulo endothélial. Modification de la coagulation in vivo sous l'effet de l'injection intraveineuse de suspensions homogènes de carbone. C.R. Soc. Biol. 144 : 1614-1617. (1950).

84 HANNA M.G. — An autoradiographic study of the germinale center in spleen white pulp during early intervals of the immune response. Lab. invest. (1964). 13, 95-104.

85 HARRIS P.F. — Changes in thymus and lymph node activity and alteration in bone marrow lymphocyte levels during recovery of the guinea pig from whole body gamma-irradiation. Brit. J. exp. Path. (1958). 39, 557.

86 HARRIS P.F. — Quantitative studies of bone marrow cells in the early stages of final haemopoietic recovery in irradiated guinea pigs. Brit. J. Haemat. (1960). 6, 107.

87 HARRIS P.F., HAIGH G. and KUGLER J.H. — Observations on the accumulation of mononuclear cells and the activities of reticulum cells in bone marrow of guinea pigs recovering from whole body gamma-irradiation. Acta haemat. (Basel). (1963). 29, 166.

88 HAYHOE F.G.J., QUAGLINO D. and FLEMANS R.J. — Consecutive use of Romanoswky and P.A.S. techniques in the study of blood and bone marrow cells. (1960). Brit. J. Haemat. 6, 23.

89 HELMANN T.J. — Studien über das lymphoïde Gewebe. Die Bedeutung der Sekundërfellikal. Beitr. Path. Anat. (1921). 68, 333.

90 HEMPLEMANN L.H. and KNOWLTON N.P. — The nature of neutral red staining refractive particles in the lymphocytes of the blood of normal humans. Blood. (1953). 8, 524.

91 HERLANT M. and TIMIRAL P.S. — Alkaline phosphatases in various studies of the rat during alarm reactions. Endocr. (1950). 46, 243-52.

92 HULSE E.V. — Recovery of erythropoiesis after irradiation : A quantitative study in the rat. Brit. J. Haemat. (1963). 9, 265.

93 HULSE E.V. — Lymphocytic recovery after irradiation and its relation to otyer aspects of haemopoiesis. Brit. J. Haemat. (1963). 9, 376.

94 HUMPHREY J.H., PARROT D.M.V. and FAST J. — Study of globu lin and antibody production in mica thymectamigad at birth. Immunology. (1964). 7, 419-421.

95 HURVITZ D. and HIRSCHHORN K. — Suppression of "in vitro" lymphocyte responses by chloroquine. New England. J. of Med. 273 : 23. (1965).

96 ISAKOVIC K. and JANKOVIC B.D. — Role of the thymus and the bursa of Fabricus in immune reactions in chickens. Inter. Arch. Allergy. (1964). 24, 296-310.

97 JANSEN C.R., CRONKITE E.P., RAI R., MATHER G.C., NIELSON N.O., ADAMIK E.R. and SIPE C.P. — Studies on lymphocytes. II. The production of leukocytosis by intravenous heparin in calves. Blood. (1963). 20, 443.

98 JONES W. — Uber das Vozkommen des guanase in der Rindermilz und ihr Fehlen in der Milz des Schweines. Zeit. f. physiol. chem. (1905). 45, 84-91.

99 KARNOVSKY M.L. — Metabolic basis of phagocytic activity. Physiol Review. 42 : 143. (1962). (CNRS 707).

100 KELLNER G. — Die Lymphgewebe dermenschilen Milz. Zeit. Mikr. Anat. Forsch. (1962). 68, 564-602.

101 KIT S. and BARRON E.S.G. — The effect or adrenal cortical hormones on the incorporation of $C^{14}$ into the protein of lymphatic cells. Endocrinology. (1953). 52, 1.

102 LEBLOND C.P. — Discussion. In "Ciba Foundation Symposium on Haemopoiesis". Eds. Wolstenholme. G.E.W. and O'Connor M. London : J. and A. Churchill. (1960). p. 223.

103 LEBLOND C.P., Ste MARIE G. — Ciba Found. Symp. on Haemopoiesis. Churchill L.T.D. (1960). 152.

104 LEE. — Personal communication. (1965).

105 LEVENE H.L., FRANKLIN E.C. and THORBECKE G.J. — In vitro formation of 7S and 19S gammaglobulins by tissues from normal subjects and patients with rheumatoid arthritis. J. Immunol. (1961). 86, 440.

106 LEWIS W.H. — Bull, J. Hopk-Hosp. (1933). 53, 147.

107 LING N.R. and HUSBAND E.M. — Specific and nonspecific stimulation of peripheral lymphocytes. Lancet. (1964). 1, 363.

108 LITTLE J.R., BRECHER G., BRADLEY T.R. and ROSE S. — Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of $H^3$ thymidine. Blood. (1962). 19, 236.

109 LOW F.N., FREEMAN J.A. — Electron. Micr. Atlas Normal a. Leukemic Human Blood, Mc Graw-Hill Book C° Inc. (1958).

110 MACKINNEY A.A., STOHLMAN F. and BRECHER G. — The kinectics of cell proliferation in culture of human peripheral blood. Blood. (1962). 19, 349.

111 MANN J.D., HIGGINS G.M. — Blood. (1950). 5, 177.

112 MARCHESI V.T. — Quart. J. Exp. Physiol. (1961). 46, 115.

112 *bis* MARCHESI V.T. and GOWANS J.L. — Proc. Roy. Soc. (London). (1964). B. 159, 283.

113 MARSHALL A.H.E. and WHITE R.G. — The immunological reactivity of the thymus. Brit. J. Exp. Path. (1961). 52, 379.

114 MATHE G., BINET J. L., SEMAN G., AMIEL J. L. and DAGUET G. — Cellules immunologiquement compétentes, immunité et tolérance, p. 359 in "La Tolérance". Paris 1963, CNRS.

115 MAXIMOV A. — Experimentelle Untersuchungen über entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Beitr. Path. Anat. Suppl. Hefte. (1902). 5, 1.

116 McGREGOR D.D. and GOWANS J.L. — J. Exp. Med. (1963). 117, 303.

117 McGREGOR D.D. and GOWANS J.L. — Survival of homografts of skin in rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. Lancet. (1964). 1, 629.

118 MICHAEL. — Blood. 6 : 1059-72. (Nov. 1951).

119 MIESCHER P., FAUCONNET M. and BERAUD TH. — Immuno-nucléophagocytose expérimentale et phénomène LE. Exp. Med and Sug. : 11 : 173. (1953).

120 MILLER J.F.A.P. — Effetc of Neonatal thymectomie on the immunological responsiveness of the mouse. Proc. Roy. Society. (London). (1962). Ser B. 156, 415-428.

121 MILLER J.F.A.P. — Role of the thymus in transplantation, tolerance and immunity. In "Ciba Foundation Symposium on Transplantation". Eds. Wolstenholme G.E.W. and Cameron H.P. London : J. and A. Churchill. (1962). 384.

122 MILLER J.F.A.P. — The thymus and the development of immunologic responsiveness. Science. (1964). 144, 1, 544.

123 MILLER M.E. — Thymic dysplasia. J. Pediat. : 70 : 737-44 (May 1967). CNRS 2061.

124 MILLER M.E. — Thymic dysplasia II. J. Pediat. 70 : 730. (1967).

125 MILNE J.A. and ANDERSON J.R., MACSWEEN R.N., FRASE K., SHORT I., STEVENS J., SHAW O.B. and TANKEL H.I. — Thymectomy in acute systemic lupus erythematosus and rhumatoid arthritis. Brit. Med. J. 1 : 461-64. (1967).

126 MITUS W.J., BERGNA L.J. and DAMESHEK W. — Cytochemical studies of glycogen content of lymphocytes in lymphocytic proliferation. Blood. (1958). 13 : 748.

127 MOORE. — Ganglions lymphatiques et LED. Arch. Path. 62 : 472. (1956).

128 NELSON R.A. — The "Adhesion disappearance" phenomenon a specific in vitro immunologic reaction between treponema pallidum, antibody and normal blood cells. J. cli. Invest. 32 : 592. (1953).

129 NEZELOF C., JAMMET M.C., LORTHOLARY P., LABRUNE B. and LAMY M.L. — L'hypoplasie héréditaire du thymus : sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmocytaire et normaglobulinémique du nourrisson. Arch. Franc. de Pédiatrie. (1964). 21, 897.

130 NORDMANN M. — Studien and lymphknoten beï akuten ind chönischen Allgemeininfektionen. Virch. Arch. (1928). 267, 158.

131 NOSSAL G.J.V. and MAKELA O. — Autoradiographic studies on the immune response, 1. The kinetics of plasma cell proliferation. J. exp. Med. (1962). 115, 209.

132 NOSSAL G.J.V. — Fact and Fiction in Immunological Self-recognition Mechanisms (John G. Gibson Lecture, Columbia Presbyterian Medical Center). New York : College of Physicians and Surgeons. (1964).

133 NOSSAL G.J.V. — Studies on the rate of seeding of lymphocytes from the intact guinea pig thymus. Ann. N.Y. Acad. Sci. (1964). 120, 171.

134 NOWELL P.C. — Differentiation of yuman leukaemic leukocytes in tissue culture. Exp. Cell. Res. (1960). 19, 267.

135 NUNGESTER W.J., AMES A.M., LANNING W. — Electrophorezis study of leukocytes and bacteria in relation to the mecanism of phagocytosis. J. inf. DIS. 90 : 61. (1952).

136 OTTESEN J. — On the age of human white cells in peripheral blood. Acta physiol. scand. (1954). 32, 75.

137 PARKER F.S. and IRVIN J.C. — Interaction of chloroquine with nucleic acids and nucleoproteins. J. Biol. chem. 199 : 897. (1952).

138 PERRY S. and REYNOLDS J. — Methyl-green-pyronin as a differential nucleic acid stain for peripheral blood smears. Blood. (1956). 11, 1, 132.

139 POLICARD A. and COLLET A. — Recherche par microcinématographie en contraste de phase sur la phagocytose de particules minérales. Rev. Hématol. 8 : 132. (1963). F med 94.344.

140 POLICARD A. — La clasmatose. Nouv. Rev. fr. Hémat. (1962). 2, 00.

141 POLLACK A.D. — Effect of plasma opsonin on phagocytosis (motion picture). Fed-Proc. 12 : 399. (1953).

142 POMERANZ J.R., SMITH E.W. and MALAK J.A. — Studies of mode of action of chloroquine. Bull. Johns Hopdins Hosp. 113 : 273-290. (1963).

142 *bis* PORTER K.A. and COOPER E.H. — Recognition of transformed small lymphocytes by combined chromosomal and isotopic labels. Lancet. (1962). 2, 317.

143 PORTER D.A., PEART W.S., KENYON J.R., JOSEPH N.H., HOEN RJ.. and CALNE R.Y. — Rejection of kidney homotransplants. Ann. N.Y. Acad. Sc. (1964). 120, 472.

144 QUAGLINO D. and HAYHOE F.G.J. — Observations on the periodic acid-Schiff reaction in lympho-proliferative diseases. J. Path. Bact. (1959). 78, 521.

145 QUAGLINO D. and HAYHOE F.G.J. — Metabolic changes in short-term in vitro cultures of normal and leukaemic cells. In "Current Research in Leukaemia". Ed. Hayhoe F.G.J. London : Cambridge Univ. Press. (1965).

146 RANVIER L. — Traité technique d'histologie. Paris. 1re édition. (1875).

147 RANVIER L. — Des clasmocytes. Arch. Anat. micr. Morph. exp. (1900). 3.

148 RECKLINGHAUSEN F. von. — Die lymgefässe und ihre Beziehungen zum Bindegewebe. Hirschwald. Berlin. (1962).

149 REINHARDT W.O. and YOFFEY J.M. — Lymphocyte content of lymph from the thoracic and cervical ducts in the guinea pig. J. Physiol. (London). (1957). 136, 227.

150 RICH A.R., LEWIS M.R. and WINTROBE M.M. — The activity of the lymphocytes in the body's reaction to foreign protein as established by the identification of the acute splenic tumor cell. Bull. Johns Hopk. Hosp. (1939). 65, 311.

151 RICH A., WINTROBE M.M. and LEWIS M.R. — The differentiation of myeloblasts from lymphoblasts by their manner of locomotion. Bull. Johns Hopk. Hosp. (1939). 65, 291.

152 RINGERTZ N. and ADANSON C.A. — The lymph node response to various antigens. Acta Pathol. Scand. ; Suppl. (1950). 86 : 1-69.

153 ROBINEAUX R. — Le rôle du complément et la physiologie du leucocyte humain. Le sang. 21 : 791. (1950).

154 ROBINEAUX R. — Contribution à l'étude de la physiologie et de la physiopathologie leucocytaire. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris. 1951.

155 ROBINEAUX R. — Mouvements cellulaires et fonctions phagocytaires des granulocytes neutrophiles. Etude dynamique de la phagocytose bactérienne, virale, minérale et cellulaire. Revue Hématol. 9 : 365-402. (1954).

156 ROTH J.S. and EICHEL H.J. — The effect of total Body x irradiation on the distribution of ribonucleose activity in subcellular fractions of rat spleen. Radiat. Res. (1959). 11, 572-81.

157 ROTH J.S., BUKOUSKY J. and EICHEL J. — The effect of whole Body x irradiation on the activity of some acid hydrolases in homogenates and subcellular fractions of rat spleen. Rad. Res. (1962). 16, 27-36.

158 SABIN F.R. — Studies of living human blood cells. Bull. Johns Hopk. Hosp. (1923). 34, 277.

159 SAINT-MARIE G. and LEBLOND C.P. — Cytologic features and cellular migration in the cortex and medulla of thymus in the young adult rat. Blood. (1964). 23, 275.

160 SCHITTENHELM A. — Uber die Fermenta des Nucleinstoffwechsels menschlicher organe. Zeit. f. Physiol. chem. (1909). 63, 248-68.

161 SCHITTENHELM A. — Uber die Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeit. f. Physiol. chem. (1904). 43, 228-39.

162 SCHOOLEY J.C., BRYANT B.J. and KELLY L.S. — Preliminary autoradiographic observations of cellular proliferation in lymphoid tissues, using tritiated thymidine. In "Kinetics of Cellular Proliferation". Ed. Stohlman. New York : Grune & Stratton. (1959), p. 208.

163 SCHOOLEY J.C. and KELLY L.S. — Influence of the thymus on the output of thoracic duct lymphocytes. In "The Thymus in Immunobiology". Ed. Good, R.A. and Gabrielsen A.E. New York : Hoeber-Harper. (1964).

164 SELL S., ROWE D.S. and GELL P.G.H. — Studies on rabbit lymphocytes in vitro. 111. Protein, RNA and DNA synthesis by lymphocyte cultures after stimulation with phytohaemagglutinin, with staphylococcal filtrate, with antiallotype serum and with heterologous antiserum to rabbit whole serum. J. exp. Med. (1965). 122, 823.

165 SHORTER R.C. and BOLLMAN J.L. — Am. J. Physiol. (1960). 198, 1014.

166 SHULDERS J. — Recherches sur l'Atheocytes discrimante. Arch. Biol. 62 : 132-192 ; (1951). (FM : 91.104).

167 SJOVALL H. — Acta Path. Microb. Scand. (1936). Suppl. 27.

168 SJOVALL H. — Experimentelle untersuchunger über das Blut und die blutbildenden Organe — besonders das lymphatische Gewebe — des Kaninchens bei widerholten Aderlässen. Lund : Hakan Ohlssons Boktryckeri. (1936).

169 SNOOK T. — The histology of vascular terminations in the rabbit spleen. Anat. Rec. (1958). 130, 711-30.

170 SORENSON G.D. — An electron microscopic study of poplitical lymph node. Amer. J. Anat. (1960). 107, 1.

171 STOEKENIUS W. — Elektronen mikrostropische Untersuchungen and lymphatischen Gewebe. Habit. Schr. Hamburg. (1958).

172 STRAUSS W. — Factors affecting the state of injected horseradish peroxydase in animal tissue and procedures for the study of phagosomes.

173 SVET-MOLDAVSKY G.J. and RAFFKINA L.I. — Thymus lymphatic nodes interrelations following injection of Freund adjuvant. Nature. (1963). 197, 52.

174 THIERY J.P. — Microcinematographic contributions to the study of plasma cells. In "Cellular Aspects of Immunity". (Ciba Foundat. Symp.). Eds Wolstenyolme G.E.W. and O'Connor M. London : J. & A. Churchill. (1960). p. 59.

175 THORBECKE G.J., ASOFSKY R.M. and HOCHWALD G.M. and SISKIND G.W. — Gamma globuline formation in vitro. 111. Induction of secondary response at different intervals after the primary ; the role of secondary nodules in the preparationaf.

176 TROWELL O.A. — Exp. Cel. Res. (1952). 3, 79.

176 *bis* TROWELL O.A. — The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. J. Path. Bact. (1952). 64, 687.

177 URIUHARA T. and MOVAT H.Z. — The role of polymorphonucléar leucocytes lysosomes in tissue injury, inflammation and hypersensibivity. The inobility of leucocytes lysosomes to alter native collagen fibriles. Amer. J. Pathol. 1 : 245. (Fev. 1967).

178 WAKSMAN B.H., ARNASON B.G. and JANKOVIC B.D. — Role of the thymus in immune reactions in rats. 111. Changes in the lymphoid organ of thymectomised rats. J. Exp. Med. (1962). 116, 187.

179 WARD P.A., COCHRANE C.G., MULLER-EBERHARD H.J. — The role of serum complement en chemotaxis of leukocyte "in vitro". J. of Exp. Med. 122 : 327. (1965).

180 WEIDENREICH F. — Das Gefässystem der menschlichen Milz. Arch. Mikroscop. Anat. (1901). 58, 247.

181 WEIDENREICH F. — Zur Morphologie und morpholokogischen Stellung der ungronulierten Leukozyten Lymphozyten des Blutes und der Lymphe. Arch. mikr. Anat. (1909). 73, 793.

182 WEISBERGER A.S. and LEVINE B. — Incorporation of radioactive L-cystine by normal leukaemic leucocytes in vivo. Blood. (1954). 9, 1,082.

183 WEISBERGER A.S., SUHRLAND L.G. and GRIGOS R.C. — Incorporation of radioactive l-cystine and l-methionine by leukaemic leucocytes in vitro. Blood. (1954). 9, 1,095.

184 WEISSMAN G. — Labilization and stabilisation of lysosomes. Fed. Proc. 23 : 1038. (1964).

185 WISLOCKI G.B., RHEINGOLD J.J. and DEMPSEY E.W. — The occurrence of the periodic acid-Schiff reaction in various normal cells of blood and connective tissue. (1949). 4, 562.

186 WISSLER R.A., FITCH F.W., LA VIA M.F. and GUNDERSON C.H. — The cellular basis for antibody formation. J. cell. comp. Physiol. (1957). 50. Suppl. 260.

187 WOOD W.B. — Surface phagocytosis. Science. 116 : 531. (1952).

188 YOFFEY J.M. — Variation in lymphocyte production. J. Anat. (Lond.) (1936). 70, 507.

189 YOFFEY J.M. and OLSON I.A. — The formation of germinal centers in the medulla of lymph. nodes. Germinal centers in immune responses. H. Gottier Ed. (1967), up. 40-48.

190 ZATTI M.R., TOSSI F. and MENEGHELLI V. — Metabolic and morphological changes of polymorpyonuclear leucocytes during phagocytosis. Brit. J. Exp. Path. 46 : 227. (1965).

191 ZWILLENBERG. LO et HHL. — Zur. Struktur und Innktion der Hülsencapillaren in der Mils. Z. Zellg. (1963). 59, 908-21.

I. — BESSIS M. — Traité de cytologie sanguine. 1954. (Masson Edit.)
II. — CHEVREMONT M. — Notions de Cytologie et Histologie. 1966. (Desoer Ed.)
III. — DUBOIS L. — Lupus Erythematosus. 1966. (Mc Graw Hill)
IV. — ELVES. — The lymphocytes. 1966. (Lloyd Luke, Londres)
V. — GREEP R.O. — Histologie. 1966. (Mc Graw Hill)
VI. — COTTIER H. — ODARTCHENKO N. — SCHINDLER R. — CONGDON C.C. — Germinal centers in immune response. 1967. (Springer Verlag)
VII. — Antilymphocyte serum. Ciba Foundation. 1967.

Vu, le Président de Thèse
Pr. F. DELBARRE

Vu, le Doyen de la Faculté
Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer, le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

Ἰασουράτους Ὅρκος

α΄. Ὄμνυμι, Ἀπόλλωνα ἰητρόν, καὶ Ἀσκληπιόν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν, κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντα με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσιν, καὶ βίου κοινώσασθαι. καὶ χρεῶν χρηίζοντι μερίδοσιν ποιήσασθαι. καὶ γένος τὸ ἐξ ἐκείνου, ἀδελφοῖς ἴσον ἐκθυγατρίοις ἄρρεσι. καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρῄζωσι μανθάνειν ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς. Παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος, καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος, μεταδώσειν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος· καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισι, καὶ ὡρκισμένοισι νόμῳ ἰητρικῷ· ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

β΄. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν. Ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον· οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν, καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ, οὐδὲ μὴν λιθιῶντας. Ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

γ΄. Εἰς οἰκίας δὲ οἵκους ἂν ἴω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορῆς τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων, ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

δ΄. Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ, ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης, κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρὴ ποτε ἐκκαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄῤῥητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εὖη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις εἰς τὸν ἔπειτα χρόνον· παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντία τουτέων.

N° 146 coll. 2 - **G.P. BEYLOT,** 9, Rue de Château-d'Eau - PARIS 10e
Dépôt légal 4e trimestre 1968 - *Tout droit de reproduction réservé*